

Année 1971

58

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

Yvon GAULTIER

né le 7 Avril 1943 à La Tronche (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 1971.

**A PROPOS DES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES
A VIRUS COXSACKIE A₉ CHEZ L'ENFANT.**

Président : M. CLUZEL, Professeur
Membres du Jury : M. MENUT, Professeur
M. RAYNAUD, Maître de Conférences Agrégé
M. BEYTOUT, Maître de Conférences Agrégé

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTE DE MEDECINE

Année 1971

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Yvon GAULTIER

né le 7 Avril 1943 à La Tronche (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 1971.

A PROPOS DES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES

A VIRUS COXSACKIE A₉ CHEZ L'ENFANT.

Président : M. CLUZEL, Professeur

Membres du Jury : M. MENUT, Professeur
M. RAYNAUD, Maître de Conférences Agrégé
M. BEYTOUT, Maître de Conférences Agrégé



UNIVERSITÉ DE CLERMONT—

Président : : R. KOHLMULLER
Vice Président : : M. LEMOSSE
Secrétaire générale: Mme CHOPART

FACULTÉ DE MÉDECINE : Doyen : G. MEYNIEL
1er Vice Doyen : P. LATAIX
2e Vice Doyen : C. GENTOU

Directeur Honoraire : M. MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET,
WILLEMIN-CLOG, GERMAIN, VAURS.

Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie Médicale
CLUZEL	Bactériologie et Hygiène.
COULET	Botanique et Microbiologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHENE-MARULLAZ	Pharmacologie
FOURRIER	Pathologie Chirurgicale
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Séméiologie Médicale
JANNY	Neuro-Chirurgie
LATAIX	Clinique Chirurgicale B
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
Mlle RAMPON	Thérapeutique
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLot	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologie
TURCHINI	Histologie et Embryologie.

Professeurs titulaires à titre personnel

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du Travail
VIALLET	Electro-Radiologie

Professeurs sans chaire.

MM. MENUT	Pédiatrie et Puériculture
PIGNIDE	Médecine Générale
VENRIES de LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

Maîtres de Conférences Agrégés.

MM. BAGUET	Thérapeutique, réanimation Médicale Rééducation fonctionnelle et Hydrologie.
BEYTOUT	Bactériologie, Virologie
BOUCHER	Physiologie
BOURDEIX	Chirurgie Générale
BRUHAT	Gynécologie et Obstétrique
CHABANNES	Neuro-Chirurgie
CONSTANTIN	Anesthésiologie
GAILLARD de COLLOGNY	Oto-Rhino-Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
GLANDDIER	Chirurgie Générale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. NEVEU	Urologie
PERI	Stomatologie
PLAGNE	Cancérologie Clinique
RAYNAUD	Pédiatrie
SOLE	Ophthalmologie
VANNEUVILLE	Anatomie et Organogénèse

Agrégés

MM. RENARD	Pneumo-Phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD.

La faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération du 6 Juin 1956).

A ma Grand'Mère

A mes Parents

A mon Epouse

*Tous leurs efforts, et tous leurs sacrifices me permettent
aujourd'hui d'accéder au grade de Docteur en Médecine.*

Ils savent bien que ceci est bien plus qu'une simple dédicace : en leur dédiant ce travail, les mots sont superflus pour traduire ce que nous ressentons pour eux.

A mes Beaux-Parents

A toute ma Famille

Très affectueusement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CLUZEL

*Professeur de Bactériologie et Hygiène
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques.*

*Nous avons bénéficié de son enseignement toujours
clair*

*Il a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire
et nous suggérer d'entreprendre ce travail.*

*Depuis deux ans, nous avons pu apprécier sa remarquable
lucidité vis-à-vis de tous les problèmes et nous avons remarqué son
omniprésence au sein de tous les aspects scientifiques et universitaires.*

*Grâce à lui, nous avons pu prendre un premier et fructueux
contact avec la Bactériologie et la Virologie.*

*Qu'il sache que nous lui resterons toujours respectueusement
attaché et reconnaissant.*

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MENUT

Professeur de Pédiatrie et Puériculture

Médecin des Hôpitaux, non Chef de Service

Officier des Palmes Académiques

Il nous a permis de prendre nos observations dans son Service.

Sa grande expérience en Pédiatrie, la sûreté de son diagnostic et son affabilité, sont appréciées de tous.

Nous le remercions pour le grand honneur qu'il nous fait d'accepter de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé RAYNAUD

Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux, non Chef de Service

Nous avons effectué un stage dans son Service.

Son érudition nous a impressionné ; la rigueur de ses raisonnements s'allie harmonieusement avec un grand bon sens et nous avons découvert avec lui un aspect de la Médecine qui évoque une Science exacte.

Monsieur le Professeur Agrégé BEYTOUT

Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie-Virologie

Biologiste des Hôpitaux, non Chef de Service.

Il a suivi l'accomplissement de notre travail de bout en bout.

Nous admirons l'ubiquité de son savoir. Ses conseils, sa fermeté critique autant que sa gentillesse et ses encouragements nous ont été infiniment précieux.

Nous l'assurons de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé MARCHEIX

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux, non Chef de Service

*Il nous a toujours prêté une bienveillante attention
au cours des stages hospitaliers que nous avons ef-
fectués sous sa direction.*

*Nous sommes heureux qu'il veuille bien aujourd'hui
juger notre travail et nous l'en remercions.*

Aux Docteurs Marcel et Germaine PLAUSSU

*Depuis quinze ans, lorsque les circonstances nous ont
séparé de nos Parents, nous avons trouvé chez eux un
accueil véritablement familial.*

Ils ont contribué à notre éducation générale et sociale.

*S'ils le veulent bien, nous resterons toujours leur
« troisième fils ».*

Nous les assurons de notre très respectueuse affection.

A Monsieur le Professeur Jean ROGET

*Professeur de Clinique Pédiatrique et de Puériculture
à la Faculté de Médecine de Grenoble
Doyen Honoraire de la Faculté
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

*Enfant, nous avons été hospitalisé dans son Service.
A une époque où la thérapeutique était limitée, il
n'a jamais voulu nous abandonner à la mort.*

*Plus tard, il nous a conseillé d'entreprendre nos études
médicales et nous a prévenu des difficultés que nous
y rencontrerions.*

*Il a cru que nous vivrions, il a pensé que nous serions
capable de surmonter notre handicap.*

*Nous espérons avoir été digne de cette confiance, et
nous voulons qu'il croie en notre très respectueuse
gratitude.*

A Monsieur le Professeur Henri-Edouard BRISSAUD

*Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.*

*Lorsque nous avons été transféré dans son Service des
Enfants Malades, il a combattu notre maladie avec une
admirable opiniâtreté. Il est parvenu à nous guérir.*

*Il a ensuite prêté une bienveillante attention à nos éta-
pes successives dans la vie et nous a encouragé à pour-
suivre nos efforts.*

*Nous le prions de croire en notre respectueuse et im-
mense reconnaissance.*

A Patrick et Françoise PLAUSSU

En témoignage d'une amitié indestructible.

A Nadine et Jean-Pierre PLAUSSU

Nous les aimons comme un frère et une soeur.

A Philippe et Jocelyne LIENHARDT

A François et Christiane COUTURE

A Pierre-François et Françoise COUTURE

En toute amitié.

A Madame le Docteur CLUZEL

*Nous n'avons pas oublié avec quelle compréhension
elle nous a accueilli aux travaux pratiques de Bac-
tériologie.*

Nous l'assurons de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur VANNEUVILLE

*Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie et d'Organogénèse
(Option Clinique - Chirurgie générale)*

Chirurgien des Hôpitaux - non Chef de Service

*Nous sommes resté un an dans son Service. Ses ca-
pacités de travail et ses connaissances sont étonnantes.
Sa sympathie le fait apprécier de tous ceux qui l'ap-
prochent.*

Nous l'assurons de notre respectueuse amitié.

A Elizabeth TOURNAIRE

*Pour son aide et ses conseils très précieux et si gen-
timent dispensés.*

*A tout le Personnel du Laboratoire de Bactériologie-Virologie
du Centre Hospitalier et Universitaire de CLERMONT-FERRAND.*

*Nous avons trouvé partout gentillesse et compréhension
Que tous sachent que nous y avons été sensible et ne les
oublierons pas.*

A PROPOS DES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES

A VIRUS COXSACKIE A₉ CHEZ L'ENFANT.

PLAN DU TRAVAIL.

INTRODUCTION - HISTORIQUE.

PREMIER CHAPITRE.

LES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES AIGUES BENIGNES D'ETIOLOGIE VIRALE CHEZ L'ENFANT.

- I - Discussion de la définition.
- II - Etude clinique
- III - Etude biologique
- IV - Examens complémentaires divers
- V - Evolution - Formes cliniques évolutives.
- VI - Epidémiologie des méningites virales.
- VII - Pronostic
- VIII - Traitement
- XI - Diagnostic différentiel.
- X - Etiologies virales des méningites lymphocytaires de l'enfant.

DEUXIEME CHAPITRE.

NOTIONS GENERALES SUR LES VIRUS DE COXSACKIE DU GROUPE A.

- I - Présentation des virus de Cocksackie du groupe A.
- II - Diagnostic virologique des virus Cocksackie A.
- III - Pouvoir pathogène des virus de Cocksackie A pour l'homme.

TROISIEME CHAPITRE.

LES MENINGITES AIGUES ABACTERIENNES BENIGNES DUES AU VIRUS COXSACKIE A₉ : A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS.

Première partie. Présentation de nos observations.

- I - Etude clinique et de biologie courante.
- II - Evolution
- III - Essai de considérations épidémiologiques.

Seconde partie : Etude virologique.

A - Matériel et méthodes.

I - Isolement du virus.

II - Identification du virus.

III - Mise en évidence dans le sérum des malades d'anticorps neutralisant le virus isolé.

B - Résultats.

I - Résultat de l'isolement.

II - Résultat de l'identification.

III - Résultats de la sérologie.

Troisième partie : Discussion.

I - Discussion de la clinique.

II - Discussion des résultats des examens complémentaires de routine.

III - Discussion de l'évolution et du pronostic.

IV - Discussion virologique.

V - Discussion épidémiologique.

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION - HISTORIQUE

L'histoire et l'étude des méningites nous conduisent à les examiner du quadruple point de vue clinique, évolutif, biologique et étiologique.

L'aspect clinique est le premier abordé : HIPPOCRATE (178) reconnaît déjà quelques signes méningés. Mais vingt siècles se passent avant que les termes de "méningite" et de "méningisme" soient introduits, en 1803 par HERPIN (278) et en 1894 par DUPRE (237).

L'aspect évolutif est considéré comme péjoratif jusqu'en 1860 : une première constatation de l'existence de méningites bénignes faite au XI^{ème} siècle par AVICENNE (69) semble avoir été négligée ou ignorée, et c'est à BOUCHUT (31) que l'on doit l'affirmation de la réalité de ces guérisons spontanées.

L'aspect biologique est connu à partir de 1891 où QUINCKE (228) impose la pratique de la ponction lombaire. Grâce à la classification des leucocytes d'EHRlich (81), on distingue bientôt des méningites "purulentes" et "lymphocytaires".

Quant à l'aspect étiologique, il commence à s'imposer dans la seconde moitié du XIX^{ème} siècle : les progrès cliniques et biologiques le lui permettent en effet.

Les symptomatologies des méningites tuberculeuse (283 et 235) et cérébrospinale (278) en particulier sont précisées.

Mais c'est au développement de la microbiologie que l'on doit l'éclaircissement des causes de nombreuses méningites : les Ecoles française de PASTEUR et allemande de

KOCH, concurrentes en fécondité, vont engendrer de formidables progrès évoluant suivant deux courants : l'un bactériologique, l'autre virologique. C'est la bactériologie qui prend l'avantage : la plupart des germes figurés méningotropes sont isolés au début du XXème siècle (222, 221, 212, 101, 90, 84, 281, 254, 122, 175).

Le courant virologique, après des débuts timides (133, 173), va évoluer lentement à partir de 1903 où Emile ROUJ affirme "la réalité de ces microbes invisibles qui, jusqu'en 1898, n'étaient que des êtres de raison ".

Désormais indissociables, les éléments cliniques, biologiques, évolutifs et étiologiques des méningites vont conduire WALLGREEN (280) à poser le problème des formes lymphocytaires " à liquide stérile " dont le caractère fréquemment bénin a été remarqué. Il appartient alors aux virologistes d'en découvrir les principaux responsables. Les premiers pas ont été faits en 1909 par LANDSTEINER et POPPER (154) avec l'isolement du virus de la poliomyélite dont le méningotropisme est remarqué l'année suivante (98).

L'étiologie virale des méningites abactériennes commence à être bien établie en 1934 où, notamment, le virus ourlien (136) et de la chorioméningite lymphocytaire (8) sont isolés.

En France, l'ère moderne de ces méningites est inaugurée par ROCH et LESNE-BOQUIEM au XXIVème Congrès de Médecine en 1936 : ils synthétisent tous les travaux antérieurs et établissent déjà une liste de 21 étiologies possibles, close par leur observation princeps de méningite lymphocytaire après insolation (237).

Dès lors, les études vont se multiplier. Et d'autant plus que deux nouveaux groupes de ce que l'on appellera plus tard les Enterovirus (52) sont identifiés : les virus de Cocksackie et les ECHO-virus (53) qui se révèlent très vite de très importants pourvoyeurs de méningites lymphocytaires.

Les virus de Cocksackie sont isolés en 1947 par DALLDORF et Miss SICKLES (60) dans l'Etat de New York. En France, leur première découverte est faite à la suite d'une observation de syndrome de Guillain-Barré effectuée par G. MENUT (192) en 1952. Le pouvoir pathogène ubiquitaire autant que méningotrope de ces virus commence à être entrevu.

Deux virus de Cocksackie du type A₉ ayant été isolés par le Laboratoire de Bactériologie - Virologie du C.H.U. de Clermont-Ferrand, chez deux enfants méningitiques hospitalisés dans le Service Hacquart, nous avons entrepris de faire le point sur ces méningoviroses souvent citées dans la littérature, mais en fait peu connues.

Nous nous proposons d'étudier successivement :

- Les aspects cliniques, biologiques, évolutifs, épidémiologiques et étiologiques des méningites aigües d'étiologie virale chez l'enfant.

- Les aspects virologiques et le pouvoir pathogène des virus Cocksackie du groupe A.

- Nos deux observations de méningites à virus de Cocksackie type A₉ des points de vue clinique, biologique, virologique et épidémiologique que nous discutons successivement à l'aide des éléments présentés dans la littérature.

CHAPITRE PREMIER.

LES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES AIGUES
BENIGNES D'ETIOLOGIE VIRALE CHEZ L'ENFANT.

I - DISCUSSION DE LA DEFINITION.

Le terme " méningite lymphocytaire spontanément curable " introduit par ROCH (237) en 1936 est ratifié la même année au Congrès Français de Médecine.

En clinique, le langage des services n'emploie pratiquement que les deux mots " méningite lymphocytaire ".

La plupart des publications traitant de notre sujet emploient l'expression "méningite lymphocytaire aigüe bénigne".

Néanmoins, toutes ces appellations sont critiquables. MONNET (200) et bien d'autres auteurs se sont penchés sur ce problème difficile et ont apporté leurs arguments. PEREL-MANN (225) semble synthétiser leurs exigences en proposant trois ordres d'éléments de définition :

- la clinique (25)
- la biologie (74 et 45)
- l'évolution (225)

Ayant pris connaissance de tous ces problèmes et des solutions qui leur ont été proposées, nous pensons aux cliniciens qui doivent, avec une note pronostique, définir provisoirement un syndrome méningé dès les premiers jours de l'hospitalisation.

- Il s'agit d'une " méningite ", la clinique en fait foi.
- Cette méningite est dite "lymphocytaire" car les lymphocytes dominent la pleïocytose rachidienne dès la seconde ponction lombaire.
- Si aucune antibiothérapie n'a été administrée à l'enfant si les recherches parasitaires sérologiques et en culture ont été négatives, de même que les études bactériologiques à l'examen direct, sur milieux ordinaires et sur milieux de Reiter-Ramme, de Lowenstein et de Coletsos, alors on pourra préjuger sérieusement de la nature " abactérienne " et probablement virale de la méningite.

Et déjà, par expérience, le clinicien peut croire en son évolution " bénigne ".

En conclusion, nous pensons pouvoir définir les méningoviroses par : " méningites lymphocytaires aiguës abac-tériennes bénignes ".

II - ETUDE CLINIQUE.

A - LE DEBUT.

Classiquement il est brutal. Néanmoins, si les débuts inopinés semblent les plus fréquents, l'étude approfondie de la clinique des méningites lymphocytaires objective souvent l'existence de prodromes. Ces derniers sont variables en incidence et en nature ; soit très fréquents (104), soit exceptionnels (146), ils consistent en symptômes d'allure très banale : inappétence, angine (16), asthénie (85), rhinopharyngite (85).

Les partisans des prodromes semblent l'emporter en définitive. Mais est-il raisonnable de préjuger de la valeur annonciatrice de méningite des signes très répandus et non spécifiques que nous venons de voir ? Ce serait là poser un problème nosologique bien prétentieux ! La constatation de l'un ou plusieurs de ces symptômes ne saurait faire de l'enfant un méningitique en puissance. Seul, nous semble-t-il, est intéressant le repérage de ces " prodromes " en période d'épidémie de méningite lymphocytaires car, s'ils sont répétés dans la plupart des cas, ils prennent alors la valeur de signes d'appel.

B - LA PERIODE D'ETAT.

C'est le stade de méningite confirmée. Il survient brutalement.

L'élément essentiel est le syndrome méningé fébrile, indispensable au diagnostic, complété par des signes accessoires, et éventuellement par des signes d'accompagnement ou d'appel.

1) Le syndrome méningé infectieux.

a) La céphalée : constante, elle est violente, génératrice d'insomnie (146, 85, 22) ; elle peut être difficile à connaître chez le nouveau-né (16), évoquée alors par une agitation et un refus de boire.

C'est une douleur permanente. Elle peut être diffuse dans tout le crâne, mais elle est plus volontiers frontale (70 %), parfois occipitale (20 %) ou fronto-occipitale (10%)

Signalons dès maintenant l'effet bienfaisant de la rachicentèse qui atténue ou fait disparaître la céphalée et améliore l'ensemble du syndrome.

b) Les vomissements : moins constants (70 à 90 % des cas), ils ~~sont parfois remplacés~~ par des nausées. Concomitants, au début, de la céphalée, ils peuvent être retardés de quelques heures.

Ils sont faciles, déclenchés par les mouvements ou spontanés. Leur aspect " en jet " caractéristique de l'enfant, est moins fréquent que pour les classiques : "une prémonition infailible du sujet" (216) les précède souvent.

c) La constipation : faisant classiquement partie du trépied méningitique, elle perd, par son absence fréquente chez l'enfant, la valeur qu'on lui a accordée chez l'adulte. Elle est souvent remplacée par une diarrhée.

A ce trépied méningitique fonctionnel, nous rattachons dès maintenant un signe physique majeur :

d) La raideur de la nuque. Constante, elle évoque la méningite à elle seule. Elle est très précoce, " dès la première heure " (146). Presque toujours suffisante pour le diagnostic, il est cependant rare qu'elle atteigne le degré extrême de certaines méningites purulentes.

e) La fièvre : considérée comme constante, elle peut manquer (85). De moyenne intensité (38° - 39°), elle peut précéder le trépied (104), persister avec lui le plus souvent ou s'effacer à son apparition.

2) Les signes accessoires.

a) Les signes nerveux :

- Les signes de Kernig et de Brudzinski sont assez peu fréquents : respectivement 55 et 45 % d'incidence pour BERNOT (22).
- La photophobie et l'acouphobie manquent bien souvent lors des méningites lymphocytaires de l'enfant (146)
Il en est de même de l'hyperesthésie cutanée (216), de l'attitude en chien de fusil, des rachialgies.
- Les réflexes ostéotendineux peuvent être vifs dans les premières heures, mais toujours symétriques. Les réflexes cutanés sont normaux (74, 45, 85, 216).
- Le bilan des paires crâniennes est normal.

Enfin, convulsions, coma, troubles des sphincters, etc ... sont l'exception. Ils viennent compliquer par une atteinte encéphalitique la méningovirose actuelle. Nous ne les étudierons pas, nous contentant de signaler dans l'étude étiologique les principaux virus responsables des méningo-encéphalites.

b) Troubles digestifs.

- La diarrhée : symptôme banal, synonyme en pratique pédiatrique d'infection, elle peut prendre une valeur d'orientation considérable lorsque sa cause reste inconnue et qu'elle s'accompagne d'un état fébrile. Nous l'avons dit, elle est très fréquemment concomitante d'une méningite patente et remplace la constipation comme troisième élément du trépied fonctionnel. Mais, parfois aussi, et c'est là l'important, la diarrhée est le seul signe apparent d'une virose localisée aux méninges dont une ponction lombaire systématique fait la preuve. Chez l'enfant, la diarrhée mérite plus que la valeur d'un signe accessoire. Nous l'avons seulement signalée dans l'étude du syndrome pour ne pas choquer des esprits rigoureux. Nous la signalerons de nouveau dans les signes d'appel.
- L'anorexie : elle est habituelle pendant toute la durée de la céphalée ou de la fièvre.

° c) Les manifestations neuro-végétatives.

- Le pouls : rapide et régulier, il est en rapport avec la température. Quelquefois, il est plus rapide qu'il ne devrait être ; ceci n'est pas péjoratif.
- La respiration : elle est en rapport avec la fièvre.
- La tension artérielle est normale.
- Les frissons, sueurs, bouffées congestives et troubles vaso-moteurs du visage sont d'observation banale dans les premiers jours.

° d) Les urines.

Une oligurie avec albuminurie modérée fugace des premiers jours peut être remarquée.

e) L'état général.

Compte tenu de la méningite, il est bien conservé. L'asthénie, seule, est remarquable.

3) Les manifestations d'accompagnement ou d'appel :

Contemporaines de la phase d'état, elles peuvent anticiper le syndrome de quelques jours ; beaucoup plus rarement elles sont tardives. Leur constatation évoque une étiologie virale.

a) La diarrhée.

Nous avons déjà insisté sur sa valeur.

b) Les douleurs abdominales.

Elles sont fréquentes (216, 97), diffuses ou localisées, pouvant faire discuter un geste chirurgical. Elles sont fugaces (16). Leur existence doit faire penser à la classique méningite myalgique de Gsell.

c) La parotidite et l'orchite évoquent évidemment l'atteinte ourlienne.

d) Les adénopathies : elles sont souvent signalées (146, 22). Si une mononucléose n'est pas en cause, elles régressent rapidement.

e) Les douleurs musculaires : volontiers localisées aux membres inférieurs, elles sont assez fréquentes (74,85, 22, 216). Elles seraient évocatrices d'entérovirose, indépendamment de la réalité d'une maladie de Bornholm.

f) Les arthralgies : associées ou non à des douleurs osseuses, elles sont souvent signalées (85).

g) Les déficits neurologiques : en dehors de toute encéphalite, ils entrent dans les manifestations de certains entérovirus et leur association à une méningite est possible (33, 150, 261).

h) Les bouquets d'herpès : la méningite herpétique existe ; mais en général, il s'agit d'une résurgence d'herpès susceptible de se manifester à l'occasion de multiples épisodes infectieux (Biotropisme de Millian

i) Les éruptions : pétéchiales, faisant redouter une méningite cérébro-spinale, morbiliformes, scarlatiniformes, rubéoliformes, ou même à type d'urticaire, elles évoquent une virose. Leur durée est brève, mais les rechutes sont possibles, accompagnées d'une remontée thermique.

j) Les signes broncho-pulmonaires : la dualité avec une méningite est rare, mais peut se voir : le virus grippal et certains entérovirus sont les principaux responsables.

k) Les signes cardiaques d'endocardite, de myocardite, d'endomyocardite : ce sont à notre connaissance l'apanage des virus de Coxsackie. La gravité de leurs manifestations peut faire négliger la recherche d'un syndrome méningé associé.

III - ETUDE BIOLOGIQUE.

A - EXAMEN DU L. C. R.

Classiquement " clair ", "eau de roche " ; le liquide peut être moiré (104) voire trouble (85).

1 - Etude cytologique.

a) Le nombre de leucocytes. Il se modifie dans le temps et est variable suivant les sujets.

- modifications de la pleïocytose rachidienne dans le temps. Elle s'élève progressivement avant le début de la clinique, atteint un maximum vers le cinquième jour de la maladie confirmée et diminue ensuite ; la normalisation est atteinte une à deux semaines après le début clinique (146).

Nous avons déjà signalé l'effet " curatif " de la ponction lombaire. La cytorachie diminue très souvent après la première ponction (22).

- variation de l'intensité de la cytorachie suivant les sujets : Les écarts peuvent être considérables : " de quelques dizaines à quelques milliers " (45, 22). La plupart des sujets présentent une leucocytose rachidienne maximale inférieure à 100 éléments par mm³. Viennent ensuite les malades, en nombre encore important, qui montrent des chiffres compris entre 100 et 500. La minorité est représentée par les hypercytoses au-dessus de 500 (16, 22, 216).

Il est bien connu que la pleïocytose rachidienne est sans rapport avec les signes cliniques.

b) Le type des leucocytes. Par définition ce sont des lymphocytes. Cependant, la formule cytologique est aussi sujette à des variations dans le temps :

- au début, la formule est mixte : polynucléaires, neutrophiles et lymphocytes sont en proportion voisine (45, 22), ou bien les polynucléaires dominant (146, 216). La première rachicentèse n'élimine donc pas l'éventualité d'une méningite bactérienne.

- Mais bien vite, les lymphocytes deviennent prédominants : vers le cinquième jour, ce sont pratiquement les seules cellules retrouvées. Ceci explique que, dans les cas où la première ponction lombaire a été un peu tardive, on trouve d'emblée une formule lymphocytaire pure (16, 85, 216).

Nous remarquerons que c'est au moment où les cellules atteignent leur nombre maximum qu'elles sont quasi-exclusivement représentées par des lymphocytes.

2 - Etude biochimique.

a) L'albuminorachie. Elle est modérément élevée de façon constante (216). Des chiffres de 0,4 à 0,5 g/l seraient évocateurs d'une méningite virale (16).

Il est également intéressant de souligner l'existence fréquente d'une dissociation cyto-albuminique : la cytorachie relativement élevée contraste avec une albuminorachie modérée. D'autre part, le taux de l'albumine évoluant moins vite que le nombre des cellules, on peut, à la fin de l'évolution, constater une albumine rachidienne encore anormale alors que l'on ne retrouve plus de cellule .

b) La glycorachie. Elle est normale ou subnormale chez tous les auteurs. Une légère hyperglycorachie serait plus fréquente qu'une hypoglycorachie (22). Quoiqu'il en soit, la normalisation se fait entre 48 et 72 heures.

c) La chlorurorachie. Elle est peu modifiée. Les hypochlorurorachies sont possibles mais rares. De toute façon, la correction se fait en moins de 3 jours (45). Cette baisse des chlorures serait due à la déperdition émétique (216), voire à un processus humoral (284).

3 - Autres examens particuliers du L. C. R.

Les recherches bactériologiques et virologiques ne sont pas exposées ici : les premières sont toujours négatives par définition et les secondes seront détaillées au deuxième chapitre.

a) La tension du L. C. R. Elle est souvent élevée, soit : supérieure à 200 mm d'eau, mais il n'y a jamais de blocage (146).

b) Lacticodéshydrogénase du L. C. R. Il y aurait toujours moins de 50 U/ml dans les méningites lymphocytaires et plus de 200 U/ml dans les méningites purulentes (208).

c) Diverses déterminations physicochimiques du L. C. R. Au cours des méningites lymphocytaires d'origine virale, il n'existe aucune modification spécifique du LCR sur les dif-

férents plans acido-basiques, gazeux, hydro-électrolytiques et osmolaires ". P. MOLLARET (199).

B - EXAMEN DU SANG.

1 - Vitesse de sédimentation.

Elle est constamment et modérément accélérée (74, 45, 85, 22).

2 - Numération-formule sanguine.

a) Il n'y a pas d'anémie.

b) Les éléments blancs sont légèrement modifiés : soit dans le sens d'une neutropénie, soit dans le sens d'une polynucléose. La normalisation se fait en une semaine.

c) L'ionogramme : Normal en général, il peut . . . présenter quelques altérations si les vomissements ont été abondants.

d) L'amylasémie. Son dosage est pratiqué systématiquement si l'on soupçonne une étiologie virale qui, on le sait, est dominée par le virus ourlien.

IV - EXAMENS COMPLEMENTAIRES DIVERS.

A - SUR LES URINES.

1 - Albuminurie.

Quelquefois retrouvée (22), elle est sans signification spécifique ou fâcheuse. Elle disparaît en quelques jours.

2 - Amylasurie.

La même remarque que pour l'amylasémie s'y applique.

B - LE FOND D'OEIL.

Il est toujours normal (74, 45, 146, 216).

C - L'E. C. G.

Il est obligatoire dès le début (104) : il peut montrer quelques altérations bénignes non spécifiques, non durables (45).

V - EVOLUTION. FORMES CLINIQUES EVOLUTIVES.

A - EVOLUTION TYPIQUE.

Elle est très simple, justifiant le qualificatif " bénigne " de notre définition.

- Les signes cliniques. Ils disparaissent en trois à huit jours en moyenne. La défervescence en lysis est la plus fréquente. L'état général s'améliore très rapidement.
- Les signes biologiques. Ils sont plus longs à se normaliser : il faut 8 à 15 jours pour que la pléiocytose disparaisse, et 2 à 3 semaines pour que l'albuminorachie revienne aux alentours de 0,20 g/l.

B - LES FORMES FRUSTES.

Nous appelons ainsi les réactions méningées décelables seulement biologiquement ; la clinique se borne à montrer quelques signes non spécifiques : diarrhée, inappétence, asthénie ... Et si une ponction lombaire est pratiquée, elle révèle une légère augmentation de l'albumine, aux environs de 0,30 g/l, et quelques leucocytes.

Ces aspects infra-cliniques sont extrêmement fréquents (195). L'évolution est toujours muette. La normalisation biologique se fait en une semaine.

C - FORMES PROLONGEES.

Elles sont rares. Le syndrome méningé semble céder, des " douleurs en éclair " prennent la suite (146), tandis que la raideur de la nuque persiste souvent.

Cette " phase d'état " se prolonge ainsi de 15 jours à un mois. Puis, sans que l'on puisse le prévoir, l'évolution devient favorable, suivant alors le processus de la forme typique. Mais la sédation de l'asthénie, la reprise de poids seront beaucoup plus longues.

D - FORMES A RECHUTES.

Elles ne sont pas exceptionnelles : alors que tout semble rentrer dans l'ordre à la fin de la première semaine, une réascension thermique survient, accompagnée d'une réapparition des signes méningés et d'une nouvelle réaction biologique du L. C. R. Cette rechute dure de 1 à 2 jours (244). Elle est suivie d'une normalisation qui peut être définitive ou bien encore enrayée par une, voire deux ou trois nouvelles rechutes.

La guérison complète s'obtient finalement au prix, là encore, d'une longue convalescence marquée par la difficile régression de l'asthénie.

Nous signalons ici un cas curieux où une méningite ourlienne succéda immédiatement à une méningovirose à ECHO6 (4). Des recherches virologiques éclaireraient peut-être d'un jour nouveau quelques unes des méningites à rechutes.

VI - EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES VIRALES.

A - INCIDENCE SUIVANT LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE.

Initialement " spécialité " des pays scandinaves (146), les méningites virales sont actuellement réparties dans le monde entier.

B - INCIDENCE SUIVANT LES ANNEES.

Dans un périmètre d'investigation donné, tel celui couvert par un C.H.U., le nombre des méningites virales varie d'une année à l'autre et souvent considérablement (45, 16, 22, 216). Une cause immunologique est sans doute responsable de la réceptivité ou non des populations infantiles d'une année à l'autre.

Il ne fait pas de doute que, malgré la présence d'années " pauvres " en méningites virales, la fréquence globale de ces maladies est en progression. Cette augmentation de la fréquence absolue n'est pas le fait de tous les virus ; elle est due principalement aux entérovirus, parmi lesquels les groupes ECHO et Cocksackie sont les grands responsables et viennent menacer, voire usurper la première place du virus ourlien.

C - INCIDENCE SUIVANT DES CRITERES SAISONNIERS ET CLIMATIQUES.

La recrudescence estivo-automnale est reconnue par tous (45, 104, 10, 17, 75, 108, 118, 201, 244, 273, 285). Dans l'hémisphère Sud la répartition se fait d'octobre à mars (80).

D'autre part, le maximum de cas correspond de façon frappante avec le minimum de précipitations et le maximum de température (216, 14).

D - INCIDENCE SUIVANT L'AGE.

Les méningites virales touchent presque'exclusivement les enfants ; des cas de fratrie sont signalés dans des familles où les parents ne furent jamais touchés (74, 216). La fréquence des méningoviroses décroît avec l'âge (22). Mais les virus atteindraient plus volontiers les enfants d'âge scolaire (104), les méningites virales survenant au-dessous d'un an par petites épidémies, provoquées par un nouveau virus contre lequel les mères n'ont pu s'immuniser (210).

Il semble que la tranche 4ans-8ans soit la plus réceptive à une atteinte virale des méninges (74, 104, 16).

E - INCIDENCE SUIVANT LE SEXE.

Elle est classiquement plus importante chez les garçons que chez les filles (45, 16, 50, 108, 247).

F - INCIDENCE SUIVANT L'HABITAT, LES CRITERES SOCIO-ECONOMIQUES.

Les cas d'origine urbaine semblent les plus nombreux (22,216) . La promiscuité intervient sans doute en premier lieu : elle explique les cas de fratrie, de contamination hospitalière, dans les crèches, les orphelinats... où se développent de petites épidémies. Remarquons que la ponction lombaire (P. L.) est plus fréquente à la ville qu'à la campagne.

Les critères socio-économiques interviennent également; les méningites virales sont plus fréquentes dans les classes défavorisées, là où bien souvent l'hygiène laisse à désirer.

Nous croyons cependant que cet aspect particulier est surtout le fait des Entérovirus dont les manifestations sont parfois assimilées à des "maladies des mains sales".

-G - INCIDENCE SUIVANT LE VIRUS EN CAUSE.

Nous avons déjà signalé, et nous donnons ici pour exemple, l'importance de plus en plus grande des méningo-entéroviroses au détriment de la méningite ourlienne.

VII - PRONOSTIC.

Il est bénin par définition (74, 45, 146, 216, 244, 40).

FEE (88) et RANTAKALLIO (230) qui ont suivi respectivement 18 cas pendant 2 à 10 ans et 17 cas pendant un an affirment l'absence totale de séquelles.

VIII - TRAITEMENT.

Comme il n'existe pas encore de drogue anti-virale, le traitement ne peut être que symptomatique : aspirine, uroformine, anti-nauséeux, calmants.

Dans certains cas, un traitement antibiotique de couverture est poursuivi ou institué par prudence (201, 210) : quand on craint une méningite bactérienne, soit décapitée, soit redoutée à cause d'une formule cytorachique mixte.

Enfin, dans les formes prolongées, en attendant les résultats du laboratoire, il est préférable d'appliquer une thérapeutique anti-tuberculeuse (47, 40). Question délicate entre toutes : " qu'on veuille bien imaginer les problèmes que poseront des méningites à virus traitées comme des méningites tuberculeuses et dont on n'ose, malgré des incertitudes notables sur leur étiologie, arrêter le traitement et inversement des méningites tuberculeuses prises à tort pour des affections à virus ".

R. SOHIER (256).

IX - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

L'étiologie virale d'une méningite lymphocytaire de l'enfant est souvent longue à affirmer. Nous passons donc ici en revue les causes, autres que les viroses, qui sont susceptibles de donner des réactions méningées dont la formule cyto-logique est également lymphocytaire et qu'il conviendra d'éliminer si l'on est amené à les soupçonner.

A - CAUSES BACTERIOLOGIQUES.

1 - Méningite tuberculeuse.

Nous donnons ici les principaux points qui la font redouter :

- Notions de primo-infection récente, de contagion certaine.
- Positivité des réactions cutanées à la tuberculine en l'absence certaine de vaccination B. C. G.
- Début progressif, avec altération nette de l'état général, dont l'amaigrissement, antérieur à l'éclosion du syndrome méningé, est un signe capital (146, 40).

- Absence de dissociation cyto-albuminique dans le LCR.
- Présence de tubercules de Bouchut au fond d'oeil.
- Chute des sucres et des chlorures du LCR.

De plus, on a signalé l'existence de méningites lymphocytaires vraies au cours de primo-infections (67, 182); la primo-infection aurait sensibilisé la méninge à l'action d'un virus (32).

2 - Méningites bactériennes décapitées.

Elles posent souvent un problème insoluble. Notons en leur faveur :

- La notion d'une porte d'entrée (216, 201, 210, 40).
- L'existence d'une forte polynucléose sanguine.
- L'absence de dissociation cyto-albuminique dans le LCR (40).
- L'augmentation du taux d'acide lactique dans le LCR : il atteint 50 ou 100 mg/l. dans les méningites purulentes (265).

3 - Méningites à leptospires.

Leur fréquence a été soulignée à plusieurs reprises (74, 104, 22, 270).

4 - Méningites lymphocytaires vraies au cours d'infection causée par des bactéries.

Il s'agit non d'une infestation mais d'une simple réaction irritative : " dans toutes ces maladies infectieuses, les réactions méningées sont de peu d'intensité et les taux d'albumine et des cellules, en général parallèles, restent modérés " (146).

5 - Méningites à Rickettsies.

Elles sont rares en France (45).

B - CAUSES IRRITATIVES.

- 1 - La simple ponction lombaire (146)
- 2 - Les néo-formations intra-crâniennes (45, 104, 146).

3 - Les hémorragies et traumatismes cérébraux (104, (146).

4 - Les insolations (237).

C - CAUSES TOXIQUES.

- Exogènes : aniline, antipyrine, oxyde de carbone, alcoolisme, saturnisme et peut-être certains gibiers faisandés, certains crustacés (146).

- Endogènes : auto-intoxication par le diabète , la goutte ou encore une maladie de Bright.

D - CAUSES ALLERGIQUES.

1 - La maladie du sérum.

2 - Autres allergies (65). On a observé quelques cas de méningites lymphocytaires au cours du rhumatisme articulaire aigu (92).

E - LES MENINGITES LEUCEMIQUES.

Ce sont toujours des rechutes chez des enfants leucémiques connus. Une erreur cytologique est peu probable lors de l'examen du LCR (12).

X - ETIOLOGIE VIRALE DES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES DE L'ENFANT.

A - MISE EN EVIDENCE DE LA CAUSE VIRALE D'UNE MENINGITE LYMPHOCYTAIRE.

C'est là une entreprise encore difficile de nos jours parce qu'elle nécessite un personnel et un matériel spécialisés et, il faut le dire parce que les cliniciens se désintéressent encore trop souvent de cet aspect de la question, tout rassurés qu'ils sont de constater une évolution favorable dès le premier septenaire, et pensant avec soulagement : " c'est un virus ". Mettre un nom à ce virus à une époque où les méningoviroses prennent une place de plus en plus considérable en Pédiatrie nous

semble de première importance. Il ressort en effet des études cliniques et épidémiologiques des éléments très précieux pour la connaissance des pouvoirs pathogènes, de l'immunité des populations, voire pour la découverte de nouveaux types viraux et l'éclaircissement de l'étiologie de certaines méningites encore cryptogénétiques.

Nous insisterons encore sur ce problème en exposant les difficultés que rencontrent les virologistes lorsque les cliniciens, saisis d'une curiosité louable, certes, leur demandent les " examens virologiques " avec des renseignements cliniques incomplets et trop souvent bien tardifs pour que les chances d'aboutir soient raisonnables. La publication de Madame ENJALBERT (83) est à ce sujet significative : à partir de 108 dossiers, elle n'a pu en utiliser que 51 complets ; et compte tenu des retards que nous avons évoqués, des difficultés techniques aussi, seules 16 méningites (15 %) ont reçu une étiologie virale certaine, encore que ce pourcentage aurait été amélioré si les demandes d'examen avaient été plus précoces.

CLUZEL (51) a exposé en 1961 les grandes lignes du " diagnostic immunoviral " qui sont restées inchangées ; il donne à la fois une idée de la simplicité des prélèvements à faire en clinique, et de la complexité des méthodes d'identification au laboratoire. Notre propos étant l'étude d'un seul type de virus, nous nous bornons à décrire les moyens et la valeur de l'isolement et du séro-diagnostic en général.

1 - Isolement du virus.

3 prélèvements sont effectués couramment à cet effet : LCR, gorge et selles.

a) Isolement du virus du LCR. : C'est malheureusement encore une éventualité assez rare : 2 fois sur 303 cas (79) 10 fois sur 226 (16), 6 fois sur 886 LCR de 1961 à 1967 au Service des Virus de l'Institut Pasteur de Paris, soit 0,7 % (187).

Ces chiffres sont assez significatifs pour exposer la rareté des cas où, le virus étant trouvé, l'étiologie de la méningite ne fait plus de doute .

La précocité du prélèvement de LCR est certainement l'élément le plus important pour avoir le maximum de chances d'obtenir un isolement positif (16, 41, 58, 163).

b) Isolement du virus de la gorge et des selles : beaucoup plus fréquente, en particulier avec les selles (187), l'obtention d'un virus à partir de ces prélèvements a naturellement beaucoup moins de valeur diagnostique lors des méningites.

Cependant, l'orientation qu'elle donne ne saurait être négligée et on cherchera alors à faire la preuve de la responsabilité du virus par la sérologie.

2 - Preuve immunologique d'une étiologie virale.

Ici encore, la nécessité d'un prélèvement précoce de sérum est absolument nécessaire (83) tout comme un second prélèvement environ trois semaines après le premier est indispensable : " seule, l'ascension du taux des anticorps entre deux prélèvements est significative d'une infection en cours " (51); les virologistes exigent que cette augmentation soit quadruple du taux initial pour que le diagnostic immunologique soit valable (108). Le virus peut en effet être simple commensal (187), et un taux élevé d'anticorps dans un seul sérum ne signifie pas forcément que le virus est en cause car, si le sujet a fait une primo-infection virale, voire une surinfection récente, avec des taux de 1/512 ou 1/1024, il peut rester un taux résiduel important (257).

Toutes ces exigences n'étant pas toujours obtenues, les résultats de la sérologie sont encore loin d'être parfaits : 57 % de réussite dans une statistique (268).

3 - Résultats d'ensemble.

Ce sont les plus intéressants car, issus des apports de la virologie, de la sérologie et de la clinique, ils permettent de rapporter à un type de virus la responsabilité d'un syndrome méningé.

Quelques chiffres montreront, là encore, et mieux que de longues explications, que ces résultats peuvent varier considérablement d'un auteur à un autre : DUREUX (79) : 44,9 %, MODAI (197) : 39 %; ENJALBERT (83) : 31 %

avec des dossiers valables, CASTEL (40) : 25 %, DORSCHÉ (74) : 60 %, BELAISCH (16) : 60 %, DALMAIS (65) : 48 %. Pour ces trois auteurs dont les performances sont exceptionnelles, il y a l'avantage des travaux prévus à l'avance ou bien d'épidémies rendant plus étroite et fructueuse la collaboration des cliniciens et des virologistes.

B - LES PRINCIPALES CAUSES VIRALES DES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES DE L'ENFANT.

Les virus pouvant être responsables de syndromes méningés sont nombreux et cette étude étiologique nécessite une classification ; celle-ci est extrêmement difficile et nécessairement imparfaite. Nous avons lu avec attention la classification proposée par R. SOHIER en 1954 (258) dont le critère essentiel est l'authentification scientifique de l'étiologie virale, le second critère étant la fréquence avec laquelle un virus reconnu peut provoquer une méningite ; fort utile du point de vue virologique pur, cette classification nous a paru présenter deux principaux inconvénients :

- elle doit être révisée en fonction des progrès réalisés quant à la reconnaissance de certaines étiologies virales.
- la fréquence relative des diverses étiologies évolue avec le temps.

C'est pourquoi, nous inspirant de CASTEL (40) nous proposons une classification fondée sur l'analyse sémiologique, imparfaite sans doute, moins scientifique assurément, mais que nous espérons plus abordable pour le clinicien et par conséquent plus pratique.

α - LA MENINGITE SURVIENT AU COURS D'UNE MALADIE INFECTIEUSE CLINIQUEMENT PATENTE DONT LE VIRUS RESPONSABLE N'EST EN GENERAL PAS MENINGO-NEUROTROPE.

1 - La rougeole.

La méningite lymphocytaire y est une éventualité relativement rare (74, 45, 217, 34).

2 - La rubéole.

Les méningites rubéoleuses sont peu fréquentes (21, 36).

3 - La varicelle.

GIRAUD (104) affirme la possibilité de méningites au cours de cette maladie.

4 - L'hépatite épidémique.

Les méningites y sont également rares (149, 172).

5 - La mononucléose infectieuse.

L'incidence de la localisation méningée est faible (65, 74, 105, 135).

6 - La lymphocytose infectieuse.

Le pouvoir méningotrope accessoire a été rapporté (149, 174).

Nous n'ignorons pas que les agents de ces deux dernières maladies n'ont pas encore été isolés. Toutefois, on s'accorde pour leur soupçonner une nature virale, et nous les avons placées ici pour la commodité de l'exposé.

β - LA MENINGITE EST PRIMITIVE OU SECONDAIRE A UNE INFECTION CARACTERISEE DONT LE VIRUS RESPONSABLE EST GENERALEMENT VISCEROTROPE MAIS DONT LE MENINGO-NEUROTROPISME EST BIEN RECONNU.

1 - L'herpès.

Son affinité pour les méninges est reconnue depuis longtemps (74, 45, 16, 40, 258, 194). Son incidence méningée serait stable depuis 1953 (16).

2 - Le zona.

La méningite zostérienne est elle aussi bien connue (22, 25).

3 - Les myxovirus non ourliens.

Leur rôle méningotrope s'affirme ces dernières années (188). Les virus grippaux viennent au premier plan (74, 45, 22, 40, 183, 162). Les autres myxo-virus ont une incidence méningée plus pauvre (16, 40).

4 - Les adénovirus.

Ils sont signalés assez régulièrement dans les étiologies des méningites (104, 22, 40, 83, 275, 248).

5 - Le virus ourlien.

Si certains auteurs semblent considérer que ce virus a perdu beaucoup de son méningotropisme (16, 240), les bilans étiologiques confirment la notion classique de la grande responsabilité de ce virus dans les méningites lymphocytaires de l'enfant (74, 65, 22, 194, 51). Et les grandes statistiques étrangères sont en accord avec cette notion (229, 264, 171, 252, 103). Enfin, dans le cas d'une méningite ourlienne pure, non exceptionnelle, l'isolement du virus du LCR (238, 70) est le meilleur élément du diagnostic.

γ - LA MENINGITE SURVIENT SEULE OU ACCOMPAGNEE DE MANIFESTATIONS ENCEPHALITIQUES OU PARALYTIQUES DONT LE VIRUS RESPONSABLE POSSEDE UN NEUROTROPISME DOMINANT.

1 - Les arbovirus du groupe B.

- le virus West-Nile : lors d'une épidémie localisée en Camargue, des méningites lymphocytaires ont été mises en évidence (218).
- les autres arbovirus du groupe B (Virus de St Louis, virus du Japon, etc ...) sont également et épisodiquement responsables de syndromes méningés (194).

2 - Les poliovirus.

Depuis la généralisation de la vaccination, les virus poliomyélitiques sont de moins en moins isolés (187), et la méningite poliomyélitique est de moins en moins répandue (79). Cependant nous avons encore retrouvé un grand nombre de

cas dans la littérature (83, 45, 65, 194, 74, 40, 22). Enfin, nous signalons l'observation curieuse de DEIBEL (72) qui isole du LCR de 2 enfants méningitiques vaccinés deux virus poliomyélitiques de type vaccinal.

λ - LA MENINGITE EST GENERALEMENT AU PREMIER PLAN LORS D'UNE INFECTION DUE A UN VIRUS TRES MENINGOTROPE, VOIRE MENINGOMUSCULOTROPE.

1 - Méningite multi-récurrente bénigne de MOL-LARET.

2 - Chorioméningite lymphocytaire du virus d'Armstrong : 38 cas sont rapportés aux USA en 5 ans (194) et ARMSTRONG lui-même (9) signale un cas humain contaminé en laboratoire par une chorioméningite enzootique.

3 - Les entérovirus non poliomyélitiques. Pour certains (16) ils seraient maintenant responsables de la moitié des méningoviroses. Les observations relatives à ces méningoentéroviroses se sont multipliées et il ne fait pas de doute que la fréquence absolue de ces maladies croît encore.

Nous présentons les publications relatives aux méningites à ECHO-virus et à virus Cocksackie B. Les méningites à Cocksackie A seront envisagées au second chapitre avec le pouvoir pathogène de ce groupe.

Mais auparavant, nous voulons signaler la découverte par FAULKNER (86) en 1969 de deux virus isolés du LCR de deux enfants méningitiques ; ces deux virus, appelés King et Delaney, présentaient les caractères des entérovirus au microscope électronique. Mais il a été impossible de les typer.

a) Les méningites lymphocytaires de l'enfant à virus ECHO.

Ces virus, initialement " orphelins ", sont maintenant adoptés par une multitude d'affections parmi lesquelles la méningite lymphocytaire est en bonne place. Le pouvoir méningotrope des ECHO-virus est variable suivant les types antigéniques dans le temps et l'espace, ce qui est probablement dû à des modifications immunitaires dans les populations.

- Nous énumérons d'abord les types dont le pouvoir méningotrope n'est pas encore reconnu, ou seulement dans des cas isolés = ECHO : 10, 12, 13, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 31 et 32.
- Nous présentons maintenant les virus ECHO dont la capacité à provoquer des méningites est bien établie, mais dont l'incidence reste faible pour cette maladie :
ECHO 1 (205 et 186), ECHO 2 (186, 193), ECHO 3 (193, 268), ECHO 5 (89, 268), ECHO 7 (186, 193, 216, 268), ECHO 8 (268, 205), ECHO 11 (186, 268), ECHO 14 (186, 193, 268), ECHO 25 (186).
- Enfin, nous citons les ECHO-virus dont le méningotropisme est important, responsable des principales épidémies rencontrées à ce jour :
ECHO 4 : des épidémies ont été signalées en France (187), en Israël (202), et au Japon (132); ECHO 6 : il a été trouvé en Allemagne (176, 119), aux U.S.A. (224), en Grande Bretagne (184, 55) et en France (268); ECHO 9 : autrefois Coxsackie A 23, il partage actuellement avec le type 30 la plus grande responsabilité dans l'éclosion des épidémies de méningites de l'enfant : en URSS (152), au Japon (249, 116, 196), en Israël (201), aux USA (120, 241), enfin en France, ce type n'est pas encore responsable de grandes épidémies (79, 268, 123, 45). L'ECHO 9 donne souvent des méningites accompagnées d'exanthème (45, 89, 204). Un cas de méningites à ECHO-virose-9 suivie un an après d'une méningo-coxsackievirose A semble prouver que l'ECHO 9 n'immunise pas contre une infection à Coxsackie A (29). ECHO 16 (193, 45) donne aussi des méningites s'accompagnant volontiers d'exanthème (204, 29, 268). ECHO 30 est un grand pourvoyeur de méningites, responsable en France d'épidémies depuis 1968 (147, 148, 94, 268, 13, 233, 153). Ce virus atteint aussi l'Allemagne (176, 119, 234), les USA (227, 269, 115) et même l'Alaska (143). ECHO 33 : son méningotropisme est aussi bien connu (186, 176, 121).

b) Les méningites de l'enfant à virus Coxsackie B : Les six types de Coxsackie B ont été reconnus capables de donner des méningites lymphocytaires. Leur incidence a été diversement appréciée suivant les régions et les années ; il semble cependant que leur fréquence soit moindre que celle des ECHO, du moins actuellement. Il n'en reste pas moins que les virus

Coxsackie du groupe B constituent une étiologie fréquente des méningites infantiles, certains types étant plus méningotropes que d'autres :

Coxsackie B1 (83) semble peu méningotrope actuellement ;

Coxsackie B2 (239, 268) donne quelques cas sporadiques.

Coxsackie B3 (3, 239, 151, 186, 177, 234), Coxsackie B4 (125, 49, 57) et Coxsackie B5 (230, 151, 234, 268, 156) semblent les trois types principaux responsables de méningites ces dernières années. Quant au Coxsackie B6 bien que son méningotropisme soit affirmé (258), nous n'avons pas trouvé de publication récente en faisant état.

Enfin, des méningites à Coxsackie B dont le type n'est pas précisé sont souvent signalées (45, 16, 22, 216, 40, 197, 194), confirmant la relative fréquence de la responsabilité de ce groupe.

DEUXIEME CHAPITRE

NOTIONS GENERALES SUR LES VIRUS DE
COXSACKIE DU GROUPE A.

DEUXIEME CHAPITRE

NOTIONS GENERALES SUR LES VIRUS COXSACKIE DU GROUPE A.

I - PRESENTATION DES VIRUS COXSACKIE DU GROUPE A.

1 - Les Entérovirus sont des virus de très petite taille (environ $30\text{ m}\mu$), possédant un acide ribonucléique : ils sont placés par la classification moderne dans les PICORNAVIRUS (52) (de Pico : très petit et RNA : ribonucleic acid) ou NANIVIRUS (6). Ils partagent cette appellation de groupe avec les Rhinovirus ; on les distingue en pratique de ces derniers par quelques propriétés biophysiques :

	<u>Entérovirus</u>	<u>Rhinovirus</u>
pH de croissance :	7,4 à 7,6	<u>7</u>
résistance à pH 3 :	résistants	inactivés
température de croissance :	36 - 37° C	33° C

Ces virus présentent une symétrie cubique icosaédrique. Leur développement dans les cellules est intracytoplasmique.

La famille des Entérovirus est classiquement divisée en trois groupes :

- Les poliovirus.
- Les ECHOvirus (Enteritic, Cytopatic Human Orphan viruses).
- Les Coxsackie virus.

TABLEAU I. — LISTE DES ENTÉRO-VIRUS SELON LA NOUVELLE NOMENCLATURE
DU COMITÉ DES ENTÉROVIRUS

ENTÉRO-VIRUS n°	ANCIENNE DÉSIGNATION	NOM DE LA SOUCHE PROTOTYPE
1	Polio-virus type 1	Brunhild
2	Polio-virus type 2	Lansing
3	Polio-virus type 3	Leon
4	Coxsackie A 1	Tompkins
5	— A 2	Fleetwood
6	— A 3	Olson
7	— A 4	High Point
8	— A 5	Swartz
9	— A 6	Gdula
10	— A 7	Parker
11	— A 8	Donovan
12	— A 9	Bozek
13	— A 10	Kowalik
14	— A 11	Belgique-1
15	— A 12	Texas-12
16	— A 13	Flores
17	— A 14	G-14
18	— A 15	G-9
19	— A 16	G-10
20	— A 17	G-12
21	— A 18	G-13
22	— A 19	NIH-8663
23	— A 20, 20 A, 20 B	IH-35
24	— A 21	Kuykendall (Cœ virus)
25	— A 22	Chulman
26	— A 24	Joseph
27	Coxsackie B 1	Connecticut-5
28	— B 2	Ohio-1
29	— B 3	Nancy
30	— B 4	J.V.B.
31	— B 5	Faulkner
32	Coxsackie B 6	Schmitt
33	ECHO 1,8	Farouk
34	— 2	Cornelis
35	— 3	Morrisey
36	— 4	Pesascek
37	— 5	Noyce
38	— 6,6', 6"	D'Amori, Di Meo, Burgess
39	— 7	Wallace
40	— 9 (Cox A 23)	Hill
41	— 11	Gregory
42	— 12	Travis
43	— 13	Hamphill
44	— 14	Tow
45	— 15	CH-96-51
46	— 16	Harrington
47	— 17	CHHE-29
48	— 18	Metcalf
49	— 19	Burke
50	— 20	JV-1
51	— 21	Farina
52	— 22	Harris
53	— 23	Williamson
54	— 24	De Camp
55	— 25	JV-4
56	— 26	Coronel
57	— 27	Bacon
58	— 28	2060
59	— 29	JV-10
60	— 30	Bastianni
61	— 31	Caldwell
62	— 32	PR-10

TABLEAU I (d'après DALLDORF (64))

2 - Les virus Cocksackie.

Cette appellation leur vient du nom du village de l'Etat de New-York où habitaient deux enfants dans les selles desquels DALLDORF et son assistante Miss SICKLES les découvrirent (60) en 1947.

Leur individualité fut établie d'après leur pouvoir pathogène pour la souris. Ce pouvoir pathogène se révéla d'ailleurs différent suivant les souches qui furent ainsi testées (102) et conduisit à des recherches immunologiques (250). Il s'ensuivit la division des virus Cocksackie en deux sous-groupes A et B (61).

- Le sous-groupe A comprend 23 sérotypes numérotés de 1 à 24 car le Cocksackie A₂₃ a été reconnu comme étant l'ECHO virus type 9, et, bien que certains auteurs, français notamment (253), tiennent à lui garder son ancienne appellation A₂₃, nous l'excluerons de notre étude en respectant les impératifs de la nomenclature internationale actuelle.

En outre, le type A₂₀ comprend deux sous-types A_{20A} et A_{20B}.

Le tableau I donne la liste des entérovirus selon la nouvelle nomenclature du Comité des Entérovirus (52 et 189).

Le tableau II a pour but de donner les principaux éléments du diagnostic différentiel à l'isolement des poliovirus des virus Cocksackie A et B (35, 95) :

	Pouvoir pathogène chez l'animal.	Effet cytopathogène sur les cellules en culture.
POLIOVIRUS	Singe	Cellules humaines Cellules simiennes.
COXSACKIE A	Souriceaux de moins de 7 jours	Cellules de rein de singe pour les types A ₇ , A ₉ et A ₂₁ . Cellules amniotiques primaires (humaines) : seulement souches adaptées sauf les types A ₉ , A ₁₃ , A ₁₅ et A ₁₈ .
COXSACKIE B	Souriceaux de moins de 24 heures	Cellules humaines Cellules simiennes Cellules porcines (BEYTOUT, 23).
ECHOvirus	aucun	Cellules humaines Cellules simiennes

Enfin, pour terminer ce diagnostic différentiel, nous devons signaler que les coxsackie A et B se différencient également par les lésions anatomiques qu'ils déterminent chez le souriceau :

- Le sous-groupe A se caractérise par des lésions de myosite, particulièrement des muscles respiratoires et paravertébraux avec hyalinisation des fibres striées et forte infiltration leucocytaire. Nous y reviendrons en détails.

- Le sous-groupe B est apte à léser le tissu nerveux : au niveau du cortex et du thalamus (112, 113). Outre ce neurotropisme qui lui est propre, d'autres tissus peuvent être touchés : destruction des cellules de la graisse brune inter-scapulaire avec infiltration leucocytaire, parfois lésions du pancréas exocrine (259). De plus, on peut encore observer certaines localisations de myosites, en particulier du myocarde (168, et 87).

II - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DES VIRUS COXSACKIE A.

A - MISE EN EVIDENCE DES VIRUS. ISOLEMENTS.

L'isolement peut être effectué sur culture de cellules ou sur souriceaux de moins d'une semaine.

1 - Mise en évidence sur souriceaux. C'est la méthode fondamentale.

a) Traitement des prélèvements selon leur origine.

- Les liquides céphalo-rachidien, péricardique, ne reçoivent pas de préparation spéciale (189, 35, 259).
- Les selles sont broyées dans un milieu sans sérum non susceptible de contenir des substances inhibitrices (milieu de Hanks ou de Parker 199 par exemple) de façon à obtenir une suspension à 10 %. On ajoute un mélange d'antibiotiques pour décontamination. Après agitation, la suspension est laissée une nuit à - 20°C afin de réduire les " effets toxiques " du prélèvement (35). Enfin après décongélation, on centrifuge 20 minutes à 4500 tours/mn environ : c'est le surnageant qui constitue l'inoculum.

- Les fragments de tissus, les prélèvements de gorge, etc ... sont traités de façon comparable aux selles.

b) Choix des animaux. Bien que nous ayons dit que les virus Cocksackie A sont pathogènes pour les souris jusqu'à une semaine, il convient de choisir des animaux de moins de 24 heures, et ceci pour deux raisons :

- Les animaux plus âgés sont chargés de tissus graisseux qui sont gênants (95).
- La sensibilité des animaux décroît avec l'âge, même avec les Cocksackie A, en raison de facteurs hormonaux, surrénaliens en particulier (15).

c) Voies d'inoculation. Depuis DALLDORF (62), on répartit la population animale en trois groupes :

- le premier groupe reçoit 0,05 à 0,1 ml d'inoculum par voie intrapéritonéale.
- Le second groupe est inoculé par voie intra-cérébrale : 0,01 à 0,02 ml.
- Le troisième groupe (en fait, facultatif) reçoit 0,1 à 0,2 ml par voie sous-cutanée.

d) Résultats. De multiples descriptions parfaitement valables sont données dans tous les ouvrages traitant de la question (102, 61, 189, 35, 112, 113, 259, 164, 266).

Nous emprunterons cependant quelques éléments à l'excellente étude de CAMAIN (38).

S'il arrive que seulement quelques signes mineurs soient observés et obligent à un nouveau passage " à l'aveugle " pour adapter le virus (223), le plus souvent " il est remarquable de constater la régularité quasi-chronométrique de l'ordre des localisations musculaires du virus et de leurs symptômes " (38).

- Le premier signe, toujours le même, apparaît 36 heures et 48 heures après les inoculations intrapéritonéale (I. P.) et intracérébrale (I. C.) respectivement. une parésie d'un seul des membres inférieurs qui a tendance à rester en extension, l'animal effectuant des mouvements giratoires.
- A la 48ème heure (I. P.) et à la 60ème (I. C.), il y a affaissement net du train postérieur. La ceinture pelvienne ne peut être soulevée. Les membres infé-

rieurs sont immobilisés en flexion ou extension.

- à la 60ème heure (I. P.) et à la 72ème (I. C.), le souriceau est inerte avec souvent des signes de cyanose. En ce qui concerne les lésions anatomopathologiques, elles vont de pair avec la clinique.
- A la 36ème heure (I. P.) et à la 48ème (I. C.), on note simultanément :
 - un énorme oedème interstitiel des muscles de la ceinture pelvienne, de la loge antérieure de la cuisse et du psoas.
 - des lésions musculaires très sévères : hypo ou atrophie des fibres striées ; certaines fibres perdent leur striation et font une dégénérescence hyaline, d'autres présentent des images de caryorrhexie.
 - une infiltration pulmonaire interstitielle lympho-histiocytaire plus ou moins importante.
- Aux 48ème (I. P.) et 60ème (I. C.) heures, il y a
 - diminution de l'oedème sus-décrit et apparition d'un infiltrat interstitiel lympho-histiocytaire important.
 - tentative de régénérescence musculaire : " mise en état histiocytaire de la fibre avec plurinucléation très marquée ".
 - apparition de lésions à d'autres groupes musculaires.
 - et toujours, une broncho-pneumonie interstitielle plus ou moins marquée.
- Aux 60ème (I. P.) et 72ème (I. C.) heures, on voit :
 - de nouveaux groupes musculaires atteints : intercostaux, paroi abdominale, gouttières paravertébrales.
 - au niveau des muscles atteints en premier : l'oedème a beaucoup diminué, mais les infiltrats et les lésions dégénératives sont très importantes.
 - au niveau du myocarde, un oedème interstitiel et quelques coulées lympho-histiocytaires.
 - des hémorragies alvéolaires.

Enfin, on note dans l'ensemble l'absence d'altérations du foie, des reins, du pancréas, de l'intestin, des gonades, de la thyroïde, des tissus osseux et surtout de l'axe encéphalo-médullaire.

Une observation clinique minutieuse des souriceaux peut diagnostiquer à elle seule l'existence d'un virus Coxsackie A, et on peut considérer en pratique courante que l'examen anatomopathologique est inutile, constituant seulement une confirmation biologique supplémentaire pour les pouvoirs pathogènes expérimentaux des Coxsackie A et B.

2 - Mise en évidence des Coxsackie A sur cultures de cellules.

L'élevage des souriceaux posant de difficiles problèmes économiques, hygiéniques et de place, il serait supplanté par les cultures cellulaires en tubes si celles-ci, certainement très pratiques, étaient sensibles à tous les types de Coxsackie A, ce qui n'est pas le cas.

On a cherché à trouver des cellules capables de présenter un effet cytopathogène après l'inoculation par ces virus.

L'inoculation des cellules se fait avec les mêmes inoculum que nous avons décrit à propos de l'isolement sur souriceau.

Ces cultures cellulaires se font habituellement en tubes : l'emploi des tubes a l'avantage de permettre un grand nombre de cultures à la fois.

Mais lorsqu'on soupçonne l'existence de plusieurs virus dans le prélèvement à examiner (cas des selles, par exemple), il est beaucoup plus pratique d'employer la méthode des plages : une couche de cellules cultivées en boîte de Pétri et recouverte de gélose montre l'existence de plages non colorées par le rouge neutre (qui est un colorant vital) quand un virus a tué les cellules. L'étude de la forme, de la taille et du contour des plages apporte de précieux renseignements pour différencier les virus poliomyélitiques, ECHO et Coxsackie (128).

a) Les cultures de cellules primaires.

α) Les cultures de cellules rénales de singe. Elles sont obtenues par trypsinisation selon une technique maintenant bien

codifiées (259).

- Le choix du singe donneur a une certaine importance : les espèces *Macaccus rhesus* (*Macacca mulatta*) *Macaccus cynomolgus*, *Cercopithecus pygerythrus*, *Cercopithecus aethiops* (128, 75), *Papio papio* (*cynocephalus babuin*) (140) donnent de bons résultats dans l'ensemble (259). Mais les cellules rénales d'*Erythrocebus patas* sont résistantes à de nombreux types : seuls les Cocksackie A7 et Ag ont pu s'y multiplier, au prix, de surcroît, d'artifices d'adaptation (127).

- Le choix du milieu de survie est fonction de sa valeur nutritive pour les cellules : il doit les conserver de 15 jours à 3 semaines pour que l'effet cytopathogène ait le temps d'apparaître. Le pH devra être maintenu dans une zone alcaline pour ne pas différer l'apparition de l'ECP (11). On emploie généralement le milieu de Parker 199, le milieu de Eagle, les hydrolysats de caséine ou de lactalbumine (259, 207).

Ces remarques sur le milieu de survie sont également valables pour les autres cultures cellulaires et nous les faisons une fois pour toutes.

- Les cellules rénales de singe ont également des inconvénients d'ordre pratique : des virus les contaminent souvent accidentellement (207) et les singes pourraient venir à manquer (54).

- Les résultats : si nous avons dit que les cellules de rein de singe donnent de bons résultats, ces derniers sont très limités puisque seul le Cocksackie Ag s'y multiplie régulièrement (259, 35, 207). Un autre type, le A7 a pu croître dans de telles cultures après adaptation (128).

En ce qui concerne l'effet cytopathogène observé, il est de type entéroviral, caractéristique du groupe et non du type, et nous le décrivons ici une fois pour toutes puisqu'il est le même chaque fois qu'un entérovirus et, à plus forte raison, un Cocksackie A provoque des lésions cellulaires.

Au microscope sans préparation, les cellules deviennent rondes, réfringentes, elles se séparent les unes des autres ou se groupent en îlots. On peut voir quelquefois des cellules piriformes très caractéristiques avec même un ou plusieurs prolongements pseudo-dendritiques rappelant un aspect de cellules nerveuses.

Les cellules malades se détachent de la couche cellulaire et tombent dans le milieu de culture. Mais souvent, l'effet cytopathogène n'affecte qu'une partie seulement de la nappe cellulaire : il faut examiner les tubes tous les jours car les seules cellules infectées peuvent disparaître en tombant dans le milieu de survie et donner ainsi un aspect faussement négatif (259, 68).

Après coloration, à l'hémalum-éosine par exemple, on voit que les cellules infectées sont rondes. Une masse acidophile témoigne de la multiplication du virus dans le cytoplasme. Le noyau est refoulé à la périphérie et montre précocement des inclusions éosinophiles, puis il devient de plus en plus pycnotique et excentrique (68).

β) Les cultures de cellules amniotiques humaines primaires.

De nombreuses tentatives d'isolement de virus ont été faites sur ces cellules (96, 158, 159, 282).

Signalons toute l'importance des témoins avec de telles cultures car les cellules ont tendance à dégénérer spontanément après un certain temps (35).

Quant aux résultats, ce sont certainement les meilleurs qui aient été obtenus puisque les types Ag, A₁₁, A₁₃, A₁₅, A₁₈ et surtout A₂₁ donnent facilement un effet cytopathogène sur de telles cellules (158, 159, 282, 35).

Après adaptation, les autres types ont pu être mis en évidence sur ces cellules amniotiques primaires à l'exception des types 1, 4, 5, 6, 19 et 22 (158, 159).

b) Les cultures de cellules en lignée continue.

a) Les cultures de cellules HeLa, Hep2 et KB. Elles sont sensibles uniquement aux types A₄, A₁₁, A₁₃, A₁₅, A₁₈ et A₂₁ (251, 68).

b) D'autres lignées ont été essayées :

- une lignée cellulaire RB₁ d'origine bovine testée avec le type Ag s'est montrée résistante (277).
- des cellules diploïdes humaines ainsi qu'une lignée continue d'amnios humain n'ont pas non plus répondu à l'infection par le Coxsackie Ag (207).

Les nombreux passages " à l'aveugle " souvent nécessaires pour obtenir un effet cytopathogène sont autant de possibilités pour une contamination accidentelle de laboratoire. En outre, aucune culture cellulaire n'étant sensible à tous les types de Cocksackie A, on conçoit que cette technique ne soit encore utilisée qu'en premier abord pour " situer " le virus. En effet, si un Cocksackie A est soupçonné, on ne pourra bien souvent le prouver que par l'inoculation au souriceau.

B - IDENTIFICATION DES VIRUS ISOLES.

1 - Préparation des immunsérums spécifiques.

a) Choix de l'animal : La souris adulte a été longtemps préférée car son sérum est satisfaisant (226). Cependant, elle a l'inconvénient de n'en procurer qu'une faible quantité. Le mériou (165), le hamster (60), le singe (56) et le cobaye ont été ainsi testés isolément ou de façon comparative (93, 142, 166, 260, 95).

b) Techniques :

- Les inoculums sont constitués du surnageant purifié d'une suspension de broyat de souriceaux infectés préalablement (166, 95, 213).

- Les immunisations sont faites par injections à une semaine d'intervalle, les trois premières par voie intrapéritonéale, les trois suivantes par voie I.M. (91, 155).

- Les prélèvements de sérum sont faits par ponction cardiaque une semaine après la dernière injection. On peut également prélever le liquide d'ascite qui constitue un bon immunsérum (93).

c) Résultats :

Les réponses sont homogènes pour les diverses espèces animales vis à vis d'un même virus (35, 95). Toutefois, si le cobaye peut donner des résultats satisfaisants (166), il semble que ce soit toujours la souris qui donne les meilleurs résultats (35, 166, 95). Notons encore que des réactions croisées sont notées avec les types A₅ / A₁₂ (95) et surtout A₃ / A₈ (166, 60) et que les types A₁, A₃, A₇ et A₉ semblent peu antigéniques pour le cobaye (166).

2 - Identification des souches mises en évidence sur le souriceau.

Si aucun effet cytopathogène n'a été observé par ailleurs lors des tentatives d'isolement sur cultures de cellules, le typage de la souche ne peut être fait que par la neutralisation sur souriceaux, procédé long et coûteux (93, 26, 71).

On prépare un antigène de la même façon que pour l'obtention d'un immunosérum. Il est dilué suivant quatre dilutions utiles de 10^{-1} à 10^{-4} . Quatre lots de 6 à 8 souriceaux sont infectés chacun avec l'une de ces dilutions utiles.

On peut ainsi déterminer le titre critique DL_{50} de notre antigène (les méthodes sont décrites en détails avec notre travail personnel au chapitre III). $100 DL_{50}$ de cet antigène sont alors mis en contact avec chaque immunosérum (ou avec des mélanges d'immunosérum dans le cas d'un criblage d'approche) : c'est la neutralisation in vitro.

Chacun de ces mélanges est ensuite inoculé à un lot de 8 à 10 souriceaux.

On peut conclure que le lot d'animaux qui survit a été inoculé avec un mélange spécifiquement neutralisé.

3 - Identification des souches mises en évidence sur cultures de cellules.

Lorsqu'un virus croît sur culture de cellules, si l'on pense avoir affaire à un Cocksackie A (par exemple par mise en évidence de son effet pathogène sur le souriceau), on procède à une réaction de neutralisation en tubes sur ces mêmes cellules.

Le problème est considérablement simplifié puisqu'il n'y a qu'à tester les immunosérums spécifiques des virus capables de se développer dans ces cellules, soit en principe A7, A9, A11, A13, A15 et A18.

Notre travail ayant nécessité la mise en oeuvre d'une telle réaction, son principe et son développement complet seront trouvés à notre étude virologique du troisième chapitre.

4 - Autres méthodes d'identification.

a) La réaction de fixation du complément.

Elle a pour elle d'être rapide et relativement simple.

- L'antigène est obtenu comme l'inoculum d'immunisation (166, 95, 213) à partir de broyats de souriceaux infectés, ou bien en préparant une suspension virale de haut titre, par exemple par la méthode que nous présentons plus loin (Chapitre III, seconde partie, III, 1). Il est ensuite purifié (71).

Cet antigène est titré selon la technique de BOERNER-LUKENS (26) engageant des dilutions variables d'antigène avec des dilutions variables d'anticorps, c'est-à-dire avec des sérums de titre connu dits " sérums de travail ". L'unité antigénique correspond à la plus haute dilution d'antigène qui permet la fixation du complément par la plus haute dilution de sérum de travail. Deux unités d'antigène sont utilisées dans la réaction.

- La réaction proprement dite est effectuée de préférence par la méthode de DELPY (71) ou par la micro-méthode en tubes de SOHIER (259, 35) que nous ne pouvons détailler ici.

- Afin de simplifier la réaction, on a proposé de faire des mélanges d'immunsérums comme pour la neutralisation sur souriceaux (35, 259, 68, 166) ; il semble que ces mélanges donnent des résultats inconstants : satisfaisants pour les uns (166, 35, 259), ils seraient responsables de réponses faussement positives ou négatives pour d'autres (279, 246). Admettons cependant avec LEPINE (166) et SOHIER (259) qu'un mélange d'un petit nombre de sérums possède un intérêt pratique indiscutable et un risque d'erreur sans doute négligeable.

b) La réaction de double immuno-diffusion en gel.

A notre connaissance, seule Mademoiselle BRINGUIER (35) en a tenté l'application au diagnostic des Coxsackie A, avec une comparaison des résultats obtenus par la réaction de fixation du complément.

La valeur des deux méthodes semble comparable et de nouveaux travaux nous donneront peut-être d'autres espoirs quant aux possibilités de diagnostic immunologique des virus Coxsackie A (95).

c) Réaction d'inhibition de l'hémagglutination.

Réalisée par JOHNSON (137), elle n'a pas apporté les résultats escomptés puisque seuls les Cocksackie A₂₀, A₂₁ et A₂₄ se sont révélés possesseurs d'hémagglutinines.

C - MISE EN EVIDENCE D'ANTICORPS ANTI-COCKSACKIE A
DANS LES SERUMS HUMAINS.

Les réactions de neutralisation et de fixation du complément sont les plus employées en vue de faire la preuve, encore difficile, de la réalité d'une infection par un Cocksackie A. Les titres obtenus sont en effet variables suivant les types antigéniques qui sont testés, et, malheureusement encore trop souvent insuffisants pour affirmer cette infection.

Leurs principes et leurs techniques sont maintenant bien codifiés et nous ne les rappellerons pas.

Nous répéterons cependant la nécessité absolue d'avoir deux sérums " précoce " et " tardif " sans lesquels aucun diagnostic certain ne peut être porté.

III - POUVOIR PATHOGENE DES VIRUS COCKSACKIE A POUR
L'HOMME.

Les manifestations cliniques dues à ces virus sont très nombreuses et très variées. On s'en convaincra en consultant la description schématique que nous en donnons (inspirée de R. DEBRE, 68).

SYMPTOMATOLOGIE	COCKSACKIE A	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
1 - <u>Syndromes neuro- logiques.</u>		
Paralysies	A	131, 24, 63, 49, 263, 141, 44, 198, 24.
	A ₂	166, 68
	A ₄	68, 166, 214.

SYMPTOMATOLOGIE	COXSACKIE A	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
	A ₆	166.
	A ₇	68, 49, 111, 59, 109.
	A ₉	68, 43, 169, 245.
	A ₁₀	166, 214.
	A ₂₃	68.
Syndrome de Guillain-Barré.	A ₂	166
Radiculonévrites	A	44, 27.
Encéphalites et méningo-encéphalites	A	68, 44
	A ₂	68, 166, 215, 1.
	A ₄	39, 215.
	A ₅ , A ₆ , A ₇ , A ₉ , A ₁₀	68.
Méningites Lymphocytaires	A	7
	A ₂	68, 166, 50, 214.
	A ₄	68, 214, 50.
	A ₅ , A ₆	68, 166.
	A ₇	68, 64, 50, 111
	A ₉	43, 50, 130, 68, 219.
	A ₁ , A ₃ , A ₁₀ , A ₁₄ , A ₁₆ , A ₂₂ A ₂₃ , A ₂₄	68
Ataxie cérébelleuse	A	242
2 - <u>Syndromes digestifs</u>		
Gastro-entérites	A	44, 100.
	A ₄	166.
Diarrhées	A	59, 99, 271, 203.
	A ₁ , A ₃ , A ₅ , A ₆ , A ₉ , A ₂ , A ₄	59, 68 59, 214.
Hépatites	A ₄	68
	A ₉	181, 43, 68.
3 - <u>Syndromes respiratoires.</u>		
	A	44, 5.
	A ₂	166

SYMPTOMATOLOGIE	COXSACKIE A	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
4 - <u>Exanthèmes</u>	A ₅	166, 276
	A ₆	166, 68
	A ₉	169
	A ₁₆ , A ₂₄	68
	A ₂₁	68, 179
	A	19, 68, 64, 89, 204
	A ₂	59, 68.
	A ₄	59, 68, 214
	A ₅ , A ₂₃	68
	A ₆ , A ₁₀	214.
	A ₉	89, 68, 169, 211, 46.
	A ₁₆	89, 64, 68, 2
5 - <u>Syndromes fébriles</u>	A	219, 191
	A ₂ , A ₄	59
	A ₅ , A ₆	68
6 - <u>Angine, herpangine, pharyngite</u>	A	129, 236, 198, 266
	A ₂	68, 166, 64.
	A ₄	64, 68, 166, 214.
	A ₅	64, 68, 166
	A ₆	64, 68, 204.
	A ₈ , A ₂₂	64, 68
	A ₁₀	64, 68, 262, 214.
7 - <u>Conjonctivites</u>	A	78
	A ₉ , A ₁₀ , A ₁₆	68
8 - <u>Syndromes aphteux</u>	A	30
	A ₄ , A ₆	214
	A ₅	68, 77
	A ₁₀	68, 37, 77, 214
	A ₁₆	68, 236, 42, 77, 2.
9 - <u>Lymphadénite</u>	A	125
	A ₄	64
	A ₅ , A ₆	68, 99, 64
	A ₉ , A ₁₆	68

SYMPTOMATOLOGIE	COXSACKIE A	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
10 - Myalgies et maladie de Bornholm	A A ₂ A ₄ , A ₆ , A ₁₀	44 166 68, 179
11 - <u>Syndromes car- diaques</u>		
Péricardite	A A ₁	73, 274, 209, 110 203.
Myocardites	A A ₁ A ₄ A ₅ A ₁₆	20, 209, 110 18 214 44 68
12 - <u>Rhumatismes</u>	A A ₁₃	255 255, 134.
13 - <u>Syndrome hémolytique</u>	A A ₄	231 68
14 - Vulvite	A ₁₀	68
PORTEURS SAINS	A	68, 259, 191, 211.

Deux remarques peuvent être faites :

- Plusieurs types de Coxsackie A sont considérés comme capables de donner une même symptomatologie. Cet aspect de la question a conduit LEPINE (166) à nier la spécificité des types antigéniques vis-à-vis de la clinique.

- Un même type de Coxsackie A possède souvent un caractère ubiquitaire, à l'image de tous les entérovirus non poliomyélitiques.

Cependant, l'étude statistique des publications consacrées à ces virus Coxsackie A montre que certains types

sont retrouvés d'une façon préférentielle avec certains symptômes. Certes, ceci peut être dû à l'immunité des populations étudiées pour les autres types, et la question ne pourra être tranchée que lorsque des études virologiques systématiques auront montré, ou non, l'incidence, sinon spécifique, du moins statistiquement significative de certains types de Coxsackie A lors de la constatation de certains syndromes.

En réalité, on remarque que l'éventail des syndromes dont les virus Coxsackie A sont responsables est considérable. La difficulté réside dans le fait que tout se passe comme si le virus choisissait un ou plusieurs syndromes parmi ceux que comporte son pouvoir pathogène étendu. Ce " choix " tient parfois au génie propre du virus (comme en témoignent certaines épidémies relativement homogènes), mais aussi peut-être au terrain réceptif et même à la sélection artificielle créée par la spécialité des médecins observateurs.

TROISIEME CHAPITRE

LES MENINGITES AIGUES BENIGNES ABACTERIENNES
DUES AU COXSACKIE A₉ : A PROPOS DE 2 OBSERVATIONS.

Ce chapitre comprend trois parties :

- Les deux premières sont uniquement consacrées à nos deux observations : clinique et biologie courante d'abord, moyens d'étude et résultats virologiques ensuite.

- La troisième partie est représentée par la discussion des deux premières en fonction des éléments que nous avons colligés au cours de nos lectures.

PREMIERE PARTIE.

Elle comprend la présentation de nos deux cas tels qu'ils ont été observés dans le Service de Pédiatrie de Monsieur le Professeur MENUT. La clinique, l'évolution et un essai de considérations épidémiologiques seront successivement abordés. Lorsque cela nous a semblé nécessaire, nous avons introduit quelques comparaisons avec des cas rapportés dans la littérature, mais ce ne sont là que des jalons posés pour attirer l'attention du lecteur sur des faits qui seront examinés en détail dans notre discussion.

CORINNE et MICHELE sont deux fillettes âgées de 3 et 7 ans dont les parents et les fratries respectives sont en bonne santé. Corinne est originaire de Clermont-Ferrand et est hospitalisée le 10 septembre 1970. Michèle vient du Cantal ; elle est admise dans le Service le 17 septembre 1970.

Les deux enfants n'ont pas d'antécédent pathologique personnel ou familial remarquable. Ni l'une ni l'autre n'ont été vaccinées par le BCG. Toutefois, les autres vaccins courants ont été effectués.

L'histoire de Corinne est compliquée par une " hospitalisation en deux temps " : du 10 septembre au 15, le Service Hacquart la reçoit en observation car elle a ingéré une petite quantité de détergent ménager ; l'évolution semble simple et on la laisse partir dans la soirée du 15 septembre.

Mais dans la nuit du 15 au 16, elle est de nouveau admise à Hacquart pour céphalées violentes.

RESUME DE NOS OBSERVATIONS.

CORINNE : Sexe : féminin. Age : 3 ans.

A - Antécédents :

- Familiaux :
Néant
Père et mère en bonne santé.
- Personnels :
Vaccins : Variole,
Tétracoq (+ rappels)
Polio (+ rappels)
Pas de BCG.
Otites à répétitions
Opérée des végétations 7 mois avant l'hospitalisation.

B - Histoire de la maladie :

- Le 10 septembre 1970 CORINNE est hospitalisée dans le Service de Monsieur le Professeur MENUT : deux jours auparavant, elle avait ingéré une petite quantité de détergent ménager, ce qui a provoqué des lésions péribucales minimes et des vomissements répétés avec agitation.

- L'état général est bon
- La gorge est rouge, il n'existe pas de dysphagie
- Un prélèvement de gorge pour étude bactériologique est effectué : la présence de staphylocoque pathogène sera décelée.
- Le lendemain, 11 septembre :
 - il n'existe aucune trace de brûlure buccopharyngée.
 - Survenue d'une éruption de type scarlatiniforme qui apparaît aux membres et sur le dos.
 - CORINNE est pratiquement apyrétique (37°5)
- Le 13 septembre (3ème jour d'hospitalisation)
 - Aucun signe nouveau n'a été noté.
 - La fièvre est absente.
 - L'éruption a disparu.

- Le 15 Septembre, CORINNE sort de l'hôpital dans l'après-midi en excellent état.

- Mais dans la nuit du 15 au 16 septembre, elle est ré-hospitalisée en urgence pour :

- céphalées violentes
- fièvre à 38°
- sans signe méningé

- Le 16 septembre :

- la céphalée persiste jusqu'au soir
- un seul vomissement
- la fièvre à 37°8 le matin est à 37°5 le soir
- cytobactériologie urinaire : bactériologie négative, présence de phosphates.

- Le 17 septembre :

- absence totale de symptômes
- une P. L. est pratiquée : 18 leucocytes/mm3 dont 60 % de polynucléaires neutrophiles.
Albumine : 0,27 g/l. ; sucres : 0,69 g/l., chlorures : 7,08 g/l.

- Le 19 septembre :

- tympan gauche suspect
- seconde ponction lombaire : 64 leucocytes/mm3 dont 90 % de lymphocytes, et 2 hématies. Albumine : 0,33 g/l ; sucres : 0,63 g/l. ; chlorures : 7,25 g/l.
- hémogramme : 5,1 M/mm3 d'hématies, Hb : 14,4 ; 17700 leucocytes/mm3 dont 64 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % de polynucléaires éosinophiles, 31 % de lymphocytes et 3 % de monocytes.
- on demande des examens virologiques dans le LCR la gorge et les selles.

- Le 22 septembre :

- absence de symptomatologie
- amylasémie : 64 U. Wolghemuth (considérée comme pathologique au-dessus de 100 Unités Wolghemuth).
- amylasurie : 64 U. Wolghemuth (considérée comme pathologique au-dessus de 100 Unités Wolghemuth).

- Le 23 septembre :

- CORINNE est toujours en excellent état général
- une ponction lombaire de contrôle montre : 3 leucocytes, 22 hématies.
Albumine : 0,26 g/l ; sucres : 0,60 g/l. ; chlorures : 6,99 g/l.

- Le 26 septembre, CORINNE sort définitivement du Service.

Elle est revue un et quatre mois plus tard lors du prélèvement de ses sérums tardifs car un virus Coxsackie A₁ a été isolé de sa gorge et de ses selles. A ces occasions, on peut constater l'excellente santé de l'enfant et l'absence totale de séquelles.

MICHELE : Sexe : féminin Age : 7 ans.

A - Antécédents.

- Familiaux : néant.
 - Père, mère et fratrie en bonne santé.
- Personnels :
 - vaccins : variole
tétracoq (+ rappels)
DT polio (+ rappels)
pas de BCG
 - maladies infantiles : varicelle, rubéole, rougeole.

B - Histoire de la maladie.

- Le 15 septembre 1970.
 - Anorexie
 - céphalées violentes, empêchant Michèle de dormir.
- Le 17 septembre.

Cette symptomatologie persiste, l'enfant est très asthénique. Un médecin appelé constate :

 - raideur de la nuque.
 - signe de Kernig
 - photophobie
 - température à 39° C
 - otite catarrhale droite.

L'hospitalisation est ordonnée. A l'arrivée dans le Service de Monsieur le Professeur MENUT, on note :

- fièvre à 38°4.
- absence de vomissements.
- notions d'une constipation depuis deux jours.
- douleurs abdominales.
- céphalées, raideur de la nuque et signe de Kernig.

Des examens complémentaires sont demandés :

- prélèvement de gorge : mise en évidence d'un streptocoque hémolytique A.
- cytotactériologie urinaire : des cellules pyéliques isolées et en amas. Rares leucocytes. Bactériologie négative.
- cuti-réaction : négative.
- ponction lombaire : 60 leucocytes/mm³ dont 60 % de lymphocytes. Albumine : 0,33 g/l. ; sucres : 0,76 g/l; chlorures : 7,25 g/l.
- Le 18 septembre 1970 :
 - la fièvre est tombée (37°3)
 - la céphalée, les douleurs abdominales et le signe de Kernig ont disparu.
 - la raideur de la nuque encore perceptible est en régression nette.
 - les tympanes sont normaux, mais il existe de grosses amygdales cryptiques.
 - amylasémie : 64 U. Wolghemuth
 - amylasurie : 64 U. Wolghemuth
 - anticorps antipoliomyélitiques : anti-type I, 1/80 ; anti-type II, 1/640 ; anti-type III, 1/1280.
- Le 19 septembre :
 - tous les symptômes ont disparu.
 - hémogramme :
 - hématies : 4,4 M/mm³ ; Hb : 13,2, Leucocytes : 7000/mm³ dont : polynucléaires neutrophiles : 55 %; polynucléaires éosinophiles : 2 %, lymphocytes : 38 %, monocytes : 3 % et plasmocytes : 2 %.
 - ponction lombaire :
 - 118 leucocytes/mm³ dont 80 % de lymphocytes.
 - 2 hématies/mm³
 - Albumine : 0,20 g/l, sucres : 0,55 g/l., chlorures : 7,31 g/l.
 - on demande des examens virologiques du LCR, des selles, de la gorge.
- Le 20 septembre :
 - Michèle va très bien
 - recherches d'infection par sérodiagnostic avec les antigènes de mycoplasma pneumoniae, ornithose psittacose, rickettsies, adénovirus et virus grippaux : toutes négatives.

- Le 23 septembre :

- la clinique ne révèle rien.

- la ponction lombaire de contrôle montre :

56 leucocytes dont 90 % de lymphocytes, 3 hématies
albumine : 0,33 g/l, sucres : 0,52 g/l., chlorures :
7,34 g/l.

- Le 23 septembre, Michèle quitte le Service en excellente santé.

Elle sera revue après un et quatre mois pour prélèvement de ses sérums tardifs car un Cocksackie Ag a été isolé de son LCR, de ses selles et de sa gorge.

A ces occasions, on constate l'absence totale de séquelles.

I - ETUDE CLINIQUE.

A - LE SYNDROME MENINGE FEBRILE.

Dans les deux cas, il est brutal, marqué par la survenue de céphalées :

1) La céphalée :

Intense pour chaque enfant, elle a imposé la réadmission de Corinne en pleine nuit et induit une insomnie importante chez Michèle pendant les deux jours ayant précédé son hospitalisation.

C'est une céphalée diffuse à prédominance fronto-occipitale. Elle cède rapidement, en même temps que la fièvre : en un jour pour Corinne, en trois pour Michèle.

Cette évolution de courte durée, et parallèle à la courbe thermique est assez caractéristique des méningoviroses (Chap. I : 85, 22, 216, 40). Parmi nos exemples de méningite à Cocksackie Ag, SASLAW (245), CHANG (43) et CLAUDON (50) confirment une telle résolution rapide de la céphalée.

2 - Les vomissements :

Ils surviennent le lendemain de la réadmission de Corinne ; alimentaires seulement, ils ne sont pas répétés ensuite.

Ils sont absents tout au long de la maladie de Michèle. NAKAO (206) remarque également que 4 de ses cas ne présentaient pas ce signe.

On ne saurait, dans le cas de Corinne, les rapporter à l'ingestion du détergent qui s'était produite neuf jours auparavant.

3 - La constipation :

Elle est absente chez Corinne et présente pendant 3 jours chez Michèle ; on sait qu'elle est d'autant plus inconsistante que l'enfant est jeune, volontiers remplacée par une diarrhée que nous n'avons pas rencontrée.

Nous avons d'ailleurs observé dans nos lectures que les auteurs ne la signalaient que rarement, préférant noter l'existence de " signes digestifs : diarrhée ou constipation " qui sont pour eux autant de symptômes participant au syndrome méningé de l'enfant.

4 - La raideur de la nuque :

Ce signe capital manque chez Corinne. Il est présent chez Michèle et persiste quelques jours en s'atténuant.

La plupart de nos auteurs ont signalé son existence.

5 - La fièvre :

Nous l'avons dit, elle a duré 24 heures chez Corinne et trois jours chez Michèle.

C'est une fièvre modérée chez la première (37°8) et de moyenne intensité chez la seconde (38°7). La majorité des auteurs donnent généralement des chiffres plus importants compris entre 39° et 40°.

Elle cesse d'ailleurs rapidement en lysis à la suite d'administration d'aspirine, accompagnant la sédation de la céphalée.

NAKAO (206) qui note minutieusement l'évolution de la température rectale de ses sujets en trouve 12 cas apyrétiques en moins de 4 jours, et 3 cas où la fièvre dure de 7 à 9 jours.

HUGUES (130) présente un exemple de fièvre biphasique : il s'agit d'un enfant présentant deux accès fébriles successifs à cinq jours d'intervalle.

B - LES SIGNES ACCESSOIRES.

1) Les signes nerveux.

- Le signe de Kernig seul est signalé dans l'observation de Michèle. Il n'est d'ailleurs présent que dans un cas sur 15 pour NAKAO (206) et dans un cas sur trois chez CHANG (43).

- Quant au signe de Brudzinski, il est absent aussi bien dans nos observations que dans celles de nos auteurs. L'incidence pauvre de ce signe, déjà notée pour l'ensemble des méningoviroses, semble particulièrement nette dans les méningites à Coxsackie A 9.

- La photophobie existait également chez Michèle, et était absente chez Corinne. Nous l'avons rencontrée dans 20% de nos cas bibliographiques.

Aucune de nos deux petites malades n'a présenté d'autre trouble neurologique remarquable.

2 - Les signes digestifs.

Ils sont absents de nos observations si l'on excepte les vomissements pendant un jour de Corinne et la constipation de 48 heures de Michèle. Toutefois, chez cette dernière une anorexie banale fut constatée par la mère pendant les deux jours précédant l'hospitalisation.

3 - Les manifestations neuro-végétatives.

Le pouls, la respiration, la tension artérielle ne présentent pas de modification remarquable.

4 - Les urines : Elles sont normales en aspect et quantité.

5 - L'état général :

Il n'est préoccupant ni chez Corinne, ni chez Michèle.

LERNER (169), NOVACK (211) et NAKAO (206) signalent d'ailleurs la bonne conservation de l'état général dans ces méningites à Cocksackie Ag.

6 - Les affections ORL et respiratoires.

C'est Corinne qui présente de telles manifestations : des otites à répétitions sont connues, et à l'entrée, le 10 septembre; sa gorge est enflammée. Le lendemain, alors que survient l'exanthème scarlatiniforme, un énanthème accompagné d'inflammation de la luette est toujours noté.

Il est vrai qu'il peut s'agir de réaction locale à l'agression du détergent ingéré deux jours auparavant. Néanmoins, HUGUES (130) et LERNER (169) décrivent des lésions buccopharyngées qui sont pour le dernier auteur " indiscernables de celles de l'herpangine ", telle qu'elle a été décrite par HUEBNER (129).

Un cas de CHANG (43) présente aussi une affection rhinopharyngée et qui s'accompagne de manifestations broncho-pulmonaires. Ces signes respiratoires sont à rapprocher du cas fatal de LERNER (169) où une véritable pneumonie attribuée au Cocksackie Ag fut à l'origine du décès ; LERNER insiste d'ailleurs sur la fréquence des manifestations respiratoires dans sa série de 15 sujets dont 4 méningites à Cocksackie Ag.

C - LES SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT.

1 - Une éruption observée chez Corinne le 11 septembre c'est-à-dire 4 jours avant sa réhospitalisation pour céphalée. Elle est de type scarlatiniforme et régresse en deux jours. Le maximum de température noté pendant la période du rash est 37°5.

L'association d'exanthèmes à des méningoviroses est maintenant bien reconnue (Chap. 1, 89). On a également signalé la fréquence des éruptions concomitantes à des méningites à Cocksackie Ag (145, 76, 64, 169).

Ces exanthèmes peuvent être scarlatiniformes, varicelliformes, rubéoliformes, voire pétéchiaux et faire redouter une véritable méningite cérébro-spinale. D'après LERNER

et NOVACK (211) qui ont le mieux étudié ses particularités, le rash commence généralement à la face ou au tronc ; il s'étend ensuite aux extrémités, voire au scalp, aux régions plantaires et aux paumes. Il n'y a jamais de desquamation. L'évolution dure 2 à 5 jours.

NOVACK (211) affirme que l'éruption n'apparaît jamais chez un enfant afebrile.

Enfin, d'après ces deux auteurs, plus l'enfant est jeune, plus l'éruption a des chances d'apparaître.

2 - Des douleurs abdominales accompagnent le début de la maladie de Michèle ; elles sont concomitantes de la fièvre et de la céphalée et disparaissent rapidement avec ces dernières.

Ces douleurs sont vives, mais uniquement subjectives, aucun signe physique de l'abdomen ne pouvant faire craindre un syndrome chirurgical.

NAKAO (206) dans sa série de 15 cas note également une fois une symptomatologie abdominale. BEYTOUT (23) présente aussi un cas et observe qu'"il y a tous les intermédiaires possibles entre la myalgie pure et la méningite aseptique".

3 - Les adénopathies sont absentes chez Corinne et Michèle.

Cependant, il semble que cette symptomatologie soit fréquente dans les méningites à Coxsackie A₉ : CLAUDON (Chap. I, 50), CHANG (43), LERNER (169) l'ont noté dans quelques unes de leurs observations.

4 - Des signes nerveux remarquables ne sont pas relevés chez nos deux petites malades.

En particulier, il n'y eut pas de parésie comme en signalent GRAVELLE (107), LERNER (169) et CHANG (43); ces auteurs sont tous d'accord pour la localisation de cette faiblesse aux membres inférieurs et sur sa résolution en quarante huit heures.

Par ailleurs, BEYTOUT (23) fait remarquer la possibilité d'atteintes encéphalitiques souvent labiles. Nous reviendrons sur ces aspects particuliers dans notre discussion.

D - ELEMENTS DE BIOLOGIE CLINIQUE.

1 - Le liquide céphalo-rachidien.

a) Cytologie : la première ponction lombaire (PL) est pratiquée le 17 septembre chez les deux enfants : soit quelques heures après le début de la maladie de Corinne et 3 jours après l'apparition du syndrome méningé de Michèle. Nous en donnons ci-dessous les résultats :

Corinne : 18 leucocytes/mm³ dont 60 % de polynucléaires.
2 hématies/mm³

Michèle : 60 leucocytes/mm³ dont 60 % de lymphocytes.

Le 19 septembre, Corinne et Michèle subissent leur seconde ponction (intervalle 2 jours) :

Corinne : 64 leucocytes/mm³ dont 90 % de lymphocytes
2 hématies/mm³

Michèle : 118 leucocytes/mm³ dont 80 % de lymphocytes
2 hématies/mm³

Enfin, le 23 septembre, soit 6 jours après la première rachicentèse, les deux fillettes ont une nouvelle PL " de contrôle ". Les résultats sont :

Corinne : 3 leucocytes/mm³
22 hématies/mm³

Michèle : 56 leucocytes/mm³ dont 90 % de lymphocytes
3 hématies/mm³

Nous pouvons d'ores et déjà faire quelques remarques :

- Chez Corinne, la cytorachie est peu importante lors de la première ponction qui suit de quelques heures seulement le début clinique brutal de la maladie. La formule cytologique révèle une faible prédominance de polynucléaires (60 %). Mais dès la seconde ponction, on trouve un nombre plus important d'éléments blancs, dont la formule est presque exclusivement - déjà - formée de lymphocytes. Enfin, au septième jour, les éléments blancs ont pratiquement disparu. On peut considérer que le LCR est redevenu normal, les 22 hématies relevées étant probablement dues à un incident de ponction.

Nous trouvons donc l'évolution typique de la cytorachie d'une méningite virale telle qu'elle a été exposée au chapitre I.

- Le cas de Michèle peut être étudié en faisant un raisonnement axé sur cette évolution typique : lors de la première ponction, la pleïocytose rachidienne est déjà importante avec une petite majorité de lymphocytes ; ceci n'a rien d'étonnant puisque l'on sait que la méningite évolue depuis déjà près de trois jours : à cette date, on se trouve donc à peu près dans la situation de la seconde P. L. de Corinne, à ceci près que l'évolution lymphocytaire de la formule se fait plus lentement. La seconde ponction de Michèle montre une élévation du nombre de leucocytes et une affirmation de la tendance lymphocytaire.

Enfin, la rachicentèse du 29 septembre montre une diminution nette du nombre d'éléments blancs, confirmant la normalisation clinique. La formule est maintenant naturellement tout à fait lymphocytaire.

Les évolutions de la cytologie liquidienne dans ces deux cas sont donc parallèles et typiques de méningites virales. Elles ne diffèrent que par leur durée. Ce sera là aussi un élément de notre discussion, en comparaison avec des exemples décrits dans la littérature.

b) Biochimie. Nous donnons ci-dessous les résultats obtenus lors des trois ponctions lombaires de Corinne et Michèle.

		17/IX	19/IX	23/IX
Corinne	Albumine	0,26	0,33	0,26
	Glucose	0,69	0,63	0,60
	Chlorures	7,08	7,25	6,99
Michèle	Albumine	0,33	0,2	0,33
	Glucose	0,76	0,55	0,52
	Chlorures	7,25	7,31	7,34

Nous constatons que, dans les deux cas, l'albuminorachie est modérément élevée, et, fait particulièrement net chez Michèle, ne s'est pas encore normalisée à la troisième ponction.

En ce qui concerne les sucres, nous constatons, comme BERNOT (Chap. I, 22) une légère hyperglycorachie transitoire.

Enfin, les chlorures sont restés dans des limites acceptables tout au long de l'évolution.

2 - Examens du sang.

a) L'hémogramme. Il est resté dans des limites normales chez Michèle.

Par contre chez Corinne, on note le 17 septembre (1er jour de la maladie) une leucocytose à 17700 dont :
p N = 64 %, éosinophiles = 2 %, lymphocytes = 31 % et monocytes = 3 %.

b) Amylasémie. Pratiquée par réflexe chez nos deux malades (le 18/IX pour Corinne et le 22/IX pour Michèle), elle a donné des résultats identiques : 64 U Wolghemuth. Nous donnons également ici la valeur de l'amylasurie pour plus de commodité : dans les deux cas, elle était également de 64 U Wolghemuth.

Le résultat de l'amylasémie est plus élevé que la valeur normale théorique de 32 U.W., mais nous savons qu'en pratique on exige des dosages de plus de 100 U.W. pour les considérer comme pathologiques. Nous discuterons néanmoins ces valeurs intermédiaires chez nos deux malades car nous avons rencontré des cas semblables dans la littérature.

E - AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

1 - Un dosage des anticorps antipoliomyélitiques a été pratiqué chez Michèle le 18 septembre. Nous rappelons que Michèle a été vaccinée contre la poliomyélite et a reçu trois rappels. Les résultats ont été :

- Antipolio I = 1/80
- Antipolio II = 1/640
- Antipolio III = 1/1280

soit " un titre faible pour le type I, moyen pour le type II et élevé pour le type III " (réponse du laboratoire de virologie).

Malgré la notion d'une vaccination (dont les dates ne sont pas précisées), le titre élevé des anticorps du type III aurait pu faire évoquer une polio-méningovirose isolée.

Ce problème diagnostique sera également discuté par comparaison avec d'autres auteurs une fois que nous aurons présenté les résultats d'identification et de sérologie du laboratoire de bactériologie-virologie.

2 - Une cuti-réaction à la tuberculine a également été faite sur Michèle. Elle était négative.

3 - D'autres examens pratiqués chez nos deux malades tels : cytotactériologie urinaire, examens immunologiques pour ornithose-psittacose, pour rickettsies ... ont tous été négatifs.

II - EVOLUTION.

Par la clinique que nous avons analysée, l'évolution typique et bénigne que nous avons présentée au chapitre I ne fait pas de doute.

Les modifications de la cytologie et des valeurs biochimiques du LCR se sont également produites suivant le schéma habituel des méningites aiguës bactériennes bénignes.

Les deux fillettes sont revues le 20 octobre 1970, et le 20 janvier 1971 en consultation à l'occasion du prélèvement de leurs sérums " tardifs " : leur état général est excellent et l'on ne note aucune séquelle.

III - ESSAI DE CONSIDERATIONS EPIDEMIOLOGIQUES.

Il est évident que Michèle et Corinne hospitalisées toutes deux à 24 heures d'intervalle n'ont entre elles aucune relation de contagion :

Corinne, la clermontoise, est déjà hospitalisée depuis 24 heures avec une méningite au moins biologique lorsque Michèle arrive du Cantal présentant une méningite patente depuis deux jours.

Le cas de Corinne pourrait faire évoquer un contagion hospitalier puisqu'elle avait séjourné dans le pavillon Hacquart pendant les six jours précédant sa réhospitalisation.

Mais rien n'est moins certain : le Coxsackie Ag qui a été isolé chez elle a aussi bien pu être contracté avant sa première hospitalisation. Les notions d'incubation du Coxsackie Ag sont en effet imprécises et variables : de 2 à 12 jours (170). Par ailleurs, aucun autre cas de méningite lymphocytaire due à ce virus n'a été signalé à Clermont-Ferrand, ni avant nos deux cas simultanés, ni après. Il s'agit sans doute d'une coïncidence.

Le sexe de nos sujets ne peut pas prêter à une interprétation valable puisque nous ne saurions procéder à une étude statistique avec deux cas.

Quant à l'âge : 3 et 7 ans, il se situe à peu près dans les limites de l'incidence maximale des méningites lymphocytaires de l'enfant.

Le moment de l'année où nos deux cas sont observés est par contre bien caractéristique : nous l'avons vu au chapitre I, la fin de l'été et le début de l'automne sont propices à l'éclosion de telles méningites.

Enfin, en ce qui concerne l'habitat, Corinne est citadine et Michèle est une rurale. Si nous n'avons pas de renseignements sur la situation du père de Michèle - vacher - nous fait supposer une condition modeste qui s'accorde avec nos éléments du chapitre I (VI, Fi).

DEUXIEME PARTIE

ETUDE VIROLOGIQUE.

A - MATERIEL ET METHODES.

I - ISOLEMENT DU VIRUS.

1 - Les milieux d'isolement.

En raison de difficultés d'animalerie, tous nos isollements ont été faits uniquement sur cultures de cellules.

Chaque prélèvement bénéficie d'un ensemencement dans 4 tubes :

- Deux tubes de cellules rénales de singe : soit Cercopithecus aetiops, soit Papio papio (cynocephalus babuin).
- Deux tubes de cellules en lignée continue : cellules He La.

Dans ces 4 tubes, les cellules sont entretenues avec un milieu à l'hydrolysate de caséine E (préparé à l'Institut Pasteur de Paris), renfermant 10 % de sérum de veau et des antibiotiques : Pénicilline : 200 U/ml, Colistine : 100 U/ml, Streptomycine : 100 mcg/ml., Kanamycine : 100 mcg/ml, Amphotéricine B : 5 mcg/ml afin de prévenir une contamination accidentelle.

2 - Techniques des prélèvements et de l'inoculation aux cultures cellulaires.

En cas de méningite lymphocytaire, nous effectuons notre recherche virologique avec trois prélèvements : LCR, gorge, selles.

a) Le LCR : Aussitôt prélevé, le liquide est inoculé à l'état brut à raison de 0,2 ml dans chaque tube de culture cellulaire dont le liquide d'entretien a été préalablement retiré.

Nous n'additionnons pas d'antibiotique, le LCR étant considéré comme stérile après deux résultats bactériologiques négatifs.

L'excès de LCR est conservé au congélateur à -80°C pour un réisolement de contrôle éventuel.

b) Le prélèvement de gorge : Il est pratiqué par le service de virologie au lit du malade avec deux écouvillons.

- Le premier écouvillon sert immédiatement à ensemercer par badigeonnage les 4 tubes de cultures cellulaires vidés de leur milieu d'entretien. Ces tubes reçoivent alors 0,1 ml de mélange d'un milieu de survie (9 parties) et d'un mélange d'antibiotiques (1 partie, soit I à II gouttes par ml).

Le mélange d'antibiotiques est constitué de Pénicilline : 50 000 U/ml; Colistine : 50 000 U/ml, Streptomycine : 5 000 mcg/ml, Kanamycine : 5 000 mcg/ml et Amphotéricine B : 50 mcg/ml.

Quant au milieu de survie, nous en donnons une fois pour toutes la composition d'ailleurs différente pour chacun des deux types cellulaires employés : pour les cellules de rein de singe, il s'agit du milieu à l'hydrolysate de caséine E utilisé seul ; pour les cellules HeLa, nous sommes obligés, pour les conserver en vie, d'ajouter à ce même milieu caséiné du sérum de veau dans la proportion de 5 % ; on sait en effet que le sérum de veau inactivé par la chaleur est celui qui semble contenir le moins de substances inhibitrices (96).

- Le second écouvillon est à l'origine d'un " milieu de transport et de réserve " permettant éventuellement de recommencer l'isolement : il est essoré dans du liquide de Hanks auquel ont été également ajoutés des antibiotiques : Pénicilline : 500 U/ml, Colistine : 500 U/ml, Streptomycine : 200 mcg/ml, Kanamycine : 200 mcg/ml; Amphotéricine B : 10 mcg/ml.

c) Les échantillons de selles : Ils nous sont directement adressés par le Service de Pédiatrie

Le Laboratoire les traite avant inoculation comme suit :

On réalise d'abord une suspension de la selle à 10 % dans du liquide de Hanks additionné d'antibiotiques, identique à celui qui est employé dans la préparation du " liquide de transport et de réserve " du prélèvement de gorge.

Cette suspension est alors centrifugée à + 4° C deux fois à 8 000 tours/mn ; les pots de la centrifugeuse sont préalablement refroidis avant chaque opération.

Quatre millilitres du surnageant sont alors recueillis et nous y mélangeons, pour décontamination, X gouttes du pool d'antibiotiques déjà cité au paragraphe 2 b. Ce mélange est alors prêt pour l'inoculation : 0,1 ml est introduit dans chaque tube de culture cellulaire.

Le reste du surnageant est également stocké à - 80° C aux fins des vérifications éventuelles.

3 - Mise en évidence du virus.

Tous les tubes inoculés sont placés dans un " portoir tournant " à 37° C. Ils sont examinés tous les deux jours.

En l'absence d'effet cytopathogène (ECP) trois passages à l'aveugle sont effectués à la fin de la première semaine, toujours en utilisant les milieux de survie déjà décrits.

Dès que des signes de multiplication virale sont observés, les moyens d'identification sont mis en oeuvre.

II - IDENTIFICATION DU VIRUS.

1 - Identification du groupe

Au microscope ordinaire et sans coloration, un observateur averti peut déjà reconnaître les lésions habituelles d'un Entérovirus : des cellules arrondies, isolées, sont réfringentes sur le fond du tapis cellulaire. Mais systématiquement, pour éviter les erreurs possibles, un tube à lamelles est ensemencé avec le milieu contenu dans le tube où des signes de multiplication virale ont été décelés : dès que ces derniers apparaissent de nouveau, on pratique une coloration à l'hémalun-éosine, et on examine les lésions cellulaires ; on constate un ECP de type entéroviral tel qu'il a été décrit au chapitre II (II, A, 2, a , a).

2 - Identification de la famille et du type du virus.

Le groupe Entérovirus étant déterminé, notre première préoccupation est d'éliminer une poliomyélite possible : on ensemence alors 8 tubes de cellules de rein de singe (les seules à avoir présenté un ECP : cf. résultats), répartis en 4 groupes de 2. Chaque groupe reçoit 0,2 ml d'immunsérum antipoliomyélitique de l'Institut Pasteur de Paris par tube, et dilué de façon à avoir 100 unités neutralisantes sous ce volume.

Les immunsérums employés sont les anti-types I, II et III et un mélange à parties égales de ces trois sérums antipoliomyélitiques.

Aucun de ces sérums n'a empêché l'ECP d'apparaître dans tous les tubes : on peut éliminer une poliomyélite.

Nous procédons alors de la même façon avec un sérum anti-Coxsackie B (sérum " pool anti-B " et avec un sérum anti-Coxsackie A₉.

III - MISE EN EVIDENCE DANS LE SERUM DES MALADES D'ANTICORPS NEUTRALISANT LE VIRUS ISOLE.

1 - Préparation d'une suspension de virus de haut titre.

Nous utilisons un tube de culture de cellules de reins de singe inoculé selon un rapport virions/ cellules élevé : lorsque la nappe cellulaire est entièrement lysée, on procède à une congélation-décongélation brutale pour faire éclater les cellules et libérer le maximum de virions.

Le mélange obtenu est centrifugé à froid pendant 7 mn à 2 000 tours/mn : on élimine ainsi les débris cellulaires.

Le surnageant représente notre suspension de virus de haut titre que nous appelons " suspension-virus pur " ; il est réparti en ampoules scellées qui sont conservées à - 80°C.

C'est sous cette forme que sont expédiées à Paris et à Nancy les souches dont nous voulons préciser l'identification.

2 - Titration de l'antigène.

Nous calculons de titre en DCT₅₀ comme il est classique de le faire ; (DCT 50 = dose cytotoxique 50 %, c'est-à-dire la quantité de particules virales actives qui détermine des lésions dans 50 % des tubes de cultures cellulaires).

Une ampoule de " suspension-virus pur " est utilisée à cet effet : les manoeuvres sont scrupuleusement notées afin que l'on se trouve dans les mêmes conditions lors de la réaction proprement dite.

On réalise cinq dilutions de 10 en 10 de cette " suspension-virus pur ". Elles sont effectuées avec du milieu à l'hydrolysate de caséine E sans sérum. On change de pipette après chaque opération.

Ces cinq dilutions utiles sont choisies suivant la vitesse de développement du virus, appréciée au moment de l'isolement :

- Vitesse lente : ECP en 4 à 6 jours : 10^{-1} à 10^{-5} ;
- Vitesse moyenne : ECP en 2 à 3 jours : 10^{-2} à 10^{-6} .
- Vitesse rapide : ECP en 24 heures : 10^{-5} à 10^{-9} .

La série des cinq dilutions choisies est laissée une heure à la température du laboratoire. Cette heure est utilisée à la préparation de 29 tubes de cellules de rein de singe:

Tous les tubes sont vidés de leur milieu d'entretien. Dans deux d'entre eux, on met à la place exactement 1 ml de milieu de survie (I, 2-b) injecté à la seringue de Cornwall : ce sont les " témoins-cellules seules ". Les 27 autres tubes reçoivent exactement 0,9 ml de milieu de survie ; parmi eux, deux sont inoculés avec 0,1 ml de notre " suspension-virus pur " : ce sont les " témoins virus pur ".

Enfin, les 25 tubes restants sont répartis en cinq groupes de cinq : chaque tube d'un groupe reçoit exactement 0,1 ml de l'une des cinq dilutions utiles, mesuré toujours à la seringue de Cornwall.

Tous les tubes sont placés en définitive dans le " portoir tournant " à 37° C. Ils sont inspectés tous les 2 jours. La lecture est effectuée quand la lyse cellulaire est totale dans les " témoins-virus pur ".

On peut alors déterminer la DCT_{50} : on examine les cinq groupes de tubes afin de savoir dans lesquels il existe un ECP. Les techniques de titrage sont parfaitement codifiées. Il y a deux possibilités :

a) Il existe deux groupes (deux dilutions utiles) dans lesquels le pourcentage des tubes présentant un ECP est différent de 0 et de 100.

On détermine la DCT_{50} par la méthode des totaux cumulatifs de REED et MUENCH (232 et 28) en calculant la valeur de la distance proportionnelle (dp) entre nos deux dilutions utiles.

Il y a encore une alternative :

- soit ces deux pourcentages différents de 0 et de 100 sont de part et d'autre de 50 % : il est alors plus avantageux d'appliquer la formule :

$$dp = \frac{A - 50}{A - B}$$

où : A est le pourcentage des tubes positifs immédiatement supérieur à 50 %, et B est le pourcentage des tubes positifs immédiatement inférieur à 50 %.

- soit ces deux pourcentages différents de 0 et de 100 sont compris entre 0 et 50 ou entre 50 et 100 ; on emploie alors

$$dp = \frac{(P - Q)(T - U)}{2(PU - QT)}$$

où : P est le nombre de tubes positifs à la plus forte concentration, Q est le nombre de tubes négatifs à cette plus forte concentration, T est le nombre de tubes positifs à la plus faible concentration et U est le nombre de tubes négatifs à cette plus faible concentration.

La distance proportionnelle étant calculée, on peut déterminer la DCT_{50} :

L'exposant de la DCT_{50} est celui, en valeur absolue, de la dilution du virus correspondant à la lyse cellulaire la plus importante (n), augmenté du produit de la distance proportionnelle par le logarithme vulgaire du facteur de dilution.

Le facteur de dilution étant 10, on a :

$$DCT_{50} = 10^{- (n + dp)}$$

b) Un seul groupe de dilution utile présente un pourcentage de tubes positifs différent de 0 et de 100.

C'est un cas très fréquent. Il suffit alors d'employer la " méthode du nombre le plus probable d'unités virales actives " qui revient à la résolution du premier terme de la loi de POISSON :

$$e^{-\lambda} = \frac{\text{nombre de tubes intacts}}{\text{nombre total de tubes}}$$

Les dilutions étant toujours les mêmes pour tous les dosages, le laboratoire emploie des tables qui permettent de simplifier les calculs au maximum.

Et, sachant qu'une DCT_{50} vaut 0,69 unités virales actives (u.v.a.), nous pouvons déterminer le nombre de DCT_{50} contenu dans notre dilution.

Le calcul de l'exposant de la DCT_{50} se fait ensuite à l'aide d'une simple multiplication :

A la dilution - n, nous avons établi qu'il y a $z DCT_{50}$, donc si l'on veut une seule DCT_{50} , la dilution sera z fois plus forte :

$$10^{-n} \cdot z^{-1} = \frac{10^{-n}}{z}$$

3 - Contrôle de la validité de cette titration.

Ce contrôle est contemporain de la réaction proprement dite.

Avec une nouvelle ampoule de " suspension-virus pur " dont le contenu est manipulé dans les mêmes conditions que lors de la titration, nous préparons 4 dilutions contenant respectivement 200 DCT_{50} , 20 DCT_{50} , 2 DCT_{50} et 0,2 DCT_{50} . Ces dilutions sont laissées une heure à la température du laboratoire. Nous profitons de cette heure pour préparer 10 tubes de cellules de rein de singe qui sont vidés de leur milieu d'entretien.

Deux tubes reçoivent exactement 1 ml de milieu de survie. Ce sont nos " témoins cellules seules ". Les 8 autres tubes sont répartis en 4 groupes de 2. Chaque groupe reçoit l'une de nos 4 dilutions à raison de 0,2 ml par tube. Enfin, on ajuste q.s.p. 1 ml par tube de milieu de survie à la seringue de Cornwall, soit 0,8 ml.

Tous les tubes sont placés dans le " portoir tournant " à 37° C et examinés chaque jour.

Nous vérifions ainsi qu'un ECP apparait bien, et nous attendons qu'il soit total pour les dilutions 200 et 20 DCT₅₀ ; pour celle à 2 DCT₅₀, nous admettons comme convenable une lyse cellulaire à 50 %. Il est bien évident que si notre titrage est correct, il ne doit pas y avoir d'ECP dans le tube qui a reçu la dilution à 0,2 DCT₅₀.

Nous relevons également le temps T (jours) qu'il a fallu pour que la lyse cellulaire soit totale dans les deux premiers tubes inoculés. Ce temps T est le même que celui qui détermine la lecture de la réaction proprement dite.

4 - Réaction de neutralisation proprement dite.

Nous pratiquons en même temps la réaction du sérum précoce et du sérum tardif afin que les conditions et le protocole de la réaction soient identiques pour les deux.

Une nouvelle ampoule de "suspension-virus pur " est diluée à 200 DCT₅₀ sous un volume de 0,3 ml.

On prépare également des dilutions de 2 en 2 du sérum du malade jusqu'à 1/10240 en partant de 1/5. 0,3 ml de chacune de ces dilutions de sérum est mélangé avec 0,3 ml de la suspension de virus à 200 DCT₅₀.

Ces mélanges sont laissés à incuber une heure à la température du laboratoire.

Cette heure est utilisée pour préparer vingt-six tubes de cellules de rein de singe qui sont vidés de leur milieu d'entretien. Quatre d'entre eux sont les témoins : deux " témoins -cellules seules " ont en effet déjà été préparés lors du contrôle du titrage (II, 3) contemporain de la réaction. Les deux autres groupes de deux tubes sont les "témoins-sérum seul" et les " témoins-virus seul " : le premier groupe reçoit exactement 0,2 ml de sérum du malade dilué à 1/20 et 0,8ml du milieu de survie par tube ; le second groupe est injecté

exactement avec 0,1 ml de la suspension à 200 DCT₅₀ et avec 0,9 ml de milieu de survie.

Les 22 autres tubes sont répartis en 11 groupes de 2 : chaque groupe reçoit, par tube, exactement 0,2 ml de l'un de nos onze mélanges " sérum dilué-virus à 200 DCT₅₀ " qui ont incubé pendant une heure ; on ajuste ensuite dans tous les tubes q.s.p. 1 ml, soit 0,8 ml.

Les vingt-deux tubes de la réaction proprement dite, les six tubes témoins et les huit tubes de contrôle du titrage sont placés en même temps dans le portoir tournant.

La lecture de la réaction s'effectue après le temps T que nous avons signalé (II, 3).

Le titre du sérum en anticorps neutralisants est la plus forte dilution finale de sérum qui protège entièrement les cellules de deux tubes contre l'effet cytopathogène du virus.

B - RESULTATS.

I - RESULTATS DE L'ISOLEMENT.

Nous signalons quatre faits d'emblée :

a) Cinq isollements sur six échantillons ont été réussis. Il s'agit de la mise en évidence de virus dans les prélèvements de selles et de gorge des deux fillettes et dans le LCR de Michèle.

b) Aucun effet cytopathogène n'a été noté dans les tubes de cellules en lignée continue (HeLa). L'absence de signes d'infection virale dans ces tubes infirmait déjà l'éventualité d'un poliovirus, voire d'un Coxsackie B.

c) Nous avons remarqué que les cellules rénales de Papiopapio (cynocephalus babuin) étaient bien meilleures pour l'isolement de nos virus que celles de cercopithécus aetiops : l'effet cytopathogène y apparut plus rapidement et y fut plus homogène.

Ce fait a été confirmé plusieurs fois à l'occasion de réisollements de contrôle.

d) Nos cinq isollements positifs ont révélé un ECP précoce : dès le premier passage. La probabilité d'une contamination de laboratoire est donc faible. Mais, par principe, nous avons recommencé l'isolement à partir des prélèvements primitifs et réisolé le même virus.

II - RESULTATS DE L'IDENTIFICATION.

°1 - Identification du groupe des virus isolés

Dans les cinq cas où l'isolement fut positif, un ECP de type Entéroviral fut constaté. Il en est de même des cinq réisollements de contrôle que nous avons pratiqués.

- Corinne :

- LCR : négatif.
- gorge : souche 70 - 91 isolement positif d'un
- selles : souche 70-99 Entérovirus.

- Michèle :

- LCR : souche 70-97 isolement positif d'un
- gorge : souche 70-90 Entérovirus.
- selles : souche 70-100

2 - Identification de la famille et du type des virus.

- Les cinq souches isolées se sont révélées non poliomyélitiques à l'épreuve de la neutralisation.

- De même, il ne s'agissait pas de Coxsackie B, le pool anti-B n'ayant pas neutralisé l'effet cytopathogène de nos cinq souches.

- Par contre, les cinq souches se sont trouvées neutralisées par un sérum anti-Coxsackie A₉ spécifique.

- Enfin, pour contrôle d'identification, nous avons envoyé conjointement nos cinq souches au Service des virus de l'Institut Pasteur de Paris et à Monsieur le Professeur E. de LAVERGNE à Nancy ; leur identification a confirmé la nôtre : les cinq souches étaient bien des Coxsackie A₉.

III - RESULTATS DE LA SEROLOGIE.

1 - L'antigène : pour sa préparation, nous avons utilisé la souche 70-91 isolée de la gorge de Corinne.

2 - Titration de l'antigène.

L'apparition de l'ECP ayant été lente (5 jours), nous avons effectué nos dilutions utiles de 10^{-1} à 10^{-5} . Mais les 25 tubes inoculés ont présenté une lyse cellulaire. Nous avons donc recommencé en échelonnant nos dilutions utiles de 10^{-6} à 10^{-10} .

La dilution 10^{-6} fut positive à 100 %, celle à 10^{-7} présenta 20 % de tubes positifs et les trois autres furent négatives.

Nous avons donc employé la méthode du nombre le plus probable d'unités virales actives.

La dilution pour avoir une DCT₅₀ est : $10^{-6,6}$.

3 - Le contrôle de la validité de cette titration fut satisfaisant pour toutes les dilutions 200 DCT₅₀, 20 DCT₅₀, 2 DCT₅₀ et 0,2 DCT₅₀ testées.

4 - La réaction proprement dite.

Nous avons employé deux sérums prélevés le même jour pour les deux enfants :

- Le premier sérum " précocé " est obtenu le 21 septembre 1970 (5ème jour de la maladie de Corinne et 6ème jour de celle de Michèle).

- Le second sérum " tardif " a été obtenu le 20 janvier 1971, soit 4 mois après le premier. (Un sérum tardif avait été prélevé le 20 octobre 1970, soit un mois après le premier, mais sa quantité était insuffisante pour pratiquer la réaction). Voici les titres obtenus :

	<u>sérum précocé</u>	<u>sérum tardif</u>
Corinne	1/20	1/80
Michèle	1/20	1/80

Les résultats sont identiques chez les deux fillettes.

L'augmentation du titre des anticorps, quadruple du taux initial est significative d'une infection à Coxsackie Ag. Mais nous considérons d'autant plus notre résultat comme valable que nous pensons que le taux des anticorps neutralisants a eu le temps, en quatre mois d'atteindre un maximum et de décroître : ce serait donc sur la pente descendante de la courbe que nous avons titré les deux sérums tardifs.

TROISIEME PARTIE.

DISCUSSION.

I - DISCUSSION DE LA CLINIQUE.

Michèle présente dès son arrivée au Service Hacquart des signes évidents de méningite, Corinne au contraire ne montre qu'une céphalée fébrile qui peut être due à tout autre chose qu'à une méningite. Nous dissociions donc ici nos deux cas cliniques.

Les observations de méningocoxsackieviroses Ag présentées par SASLAW (245), CHANG (43), NAKAO (206), HUGUES (130), LERNER (169 et 170), OLLIER (216), BERNOT (22) et CLAUDON (50). montrent pour la plupart des diagnostics cliniques de méningites évidents, comparables à celui de Michèle. Pour ces auteurs, les syndromes méningés qu'ils ont observés n'ont rien de particulier : la survenue brutale, la fièvre, la céphalée, la raideur de la nuque, des "troubles digestifs divers " remplaçant souvent les vomissements ou la constipation (206), sont les éléments habituels de la symptomatologie. CHANG (43), SASLAW (245), BERNOT (22) et surtout NAKAO (206) dont les cas sont les plus détaillés ne nous ont pas donné de chiffres d'incidence ni de caractères remarquables pour ces symptômes de méningite : le Cocksackie Ag est donc, comme on pouvait s'y attendre, responsable de syndromes méningés parfaitement anonymes.

Ces méningites cliniquement patentes constituent évidemment le plus grand nombre des cas signalés dans la littérature : on conçoit que, le pouvoir méningotrope du Cocksackie Ag étant reconnu depuis longtemps (64), les auteurs aient voulu appuyer leurs découvertes virologiques avec une symptomatologie aussi définie que possible, tandis que les recherches virologiques, elles, étaient facilitées par l'orientation

que leur donnait la clinique. Néanmoins, NOVACK (211) estime que bon nombre de méningoviroses à Coxsackie Ag ont une symptomatologie incomplète qui les ferait seulement soupçonner, voire négliger ou méconnaître. Et il nous semble que le cas de Corinne doit être placé dans ces formes cliniques bâtardes où le bon sens des cliniciens fait demander une ponction lombaire systématique qui confirme leur présomption : il existe des méningocoxsackieviroses Ag où il s'agit avant tout d'établir la réalité de la méningite.

Certes, nous sommes conscients que ce problème se pose avec le plus grand nombre des méningites virales, nous l'avons vu au chapitre I. Et nous ne saurions poursuivre notre discussion clinique de façon sinon fructueuse, du moins originale, s'il n'existait bien souvent des signes, autres que méningés, précédant ou accompagnant la méningite.

Dès lors, la question se pose de savoir si, lorsque de tels signes existent avec une méningite évidente, incomplète ou fruste, la responsabilité du Coxsackie Ag peut être envisagée à la fois pour la méningite et pour ces symptômes.

Notre première malade, Corinne, présente 4 jours avant sa " méningite " clinique une éruption de type scarlatiniforme qui dure 2 jours alors que l'enfant est pratiquement apyrétique.

Nous avons déjà envisagé la possibilité d'une réaction d'intolérance à l'ingestion du détergent ménager par Corinne.

Toutefois, la survenue d'exanthèmes a été fréquemment rencontrée lors d'infections à virus Coxsackie Ag : SOHIER (89), MOZZICONACCI (204), KILBOURNE (145), SABIN (243), BEYTOUT (23), JONCAS (139), LERNER (169 et 170), ENDERS (82), TYRELL (272), DUBIN (76), NOVACK (211), CHERRY (46), HUGUES (130) et bien d'autres ont confirmé ce fait. L'éruption peut être isolée (46) ou associée à des manifestations des plus diverses (169) dont la méningite lymphocytaire a sans doute été l'élément le plus remarqué.

L'aspect de ces éruptions est variable : le plus souvent, il s'agit de maculopapules qui de toute façon ne desquamement jamais (211, 139, 46). Mais les qualificatifs qui s'y rapportent sont trop divers pour être précis : rubéoliforme, scarlatiniforme, varicelliforme, etc ... ; CHERRY (46) affirme même la possibilité d'éruptions urticariennes avec le

Coxsackie Ag. En fait, l'étude complète de ces manifestations cutanées demanderait certainement un volume tel que celui-ci ; notre propos étant l'étude des méningites, nous nous bornerons à signaler les particularités les plus constantes de ces exanthèmes, observées par les auteurs qui nous ont paru les plus précis : l'apparition et l'invasion cutanée de l'éruption sont certainement des caractères intéressants : débutant au tronc et/ou à la face, elle s'étend ensuite de façon facultative aux extrémités et au scalp (130, 169, 211, 23, 170, 139). Selon NOVACK (211) et LERNER (169), l'exanthème apparaît avec la fièvre ou seulement chez un enfant fébrile NOVACK affirme d'autre part que l'éruption a d'autant plus de chances d'apparaître que l'enfant est jeune, ce qui excluerait la possibilité de ce signe après douze ans ; cette affirmation n'est pas confirmée par les observations des autres auteurs : s'il est vrai que l'incidence des exanthèmes est inversement proportionnelle à l'âge, on a pu observer des adolescents et même des adultes qui en présentaient (169 et 170). Enfin, tous les cliniciens sont en accord pour dénoncer la faible persistance de ces éruptions qui disparaissent avec la fièvre le plus souvent (169, 211, 139, 46) : la durée moyenne varie de 2 à 4 jours, tandis que le maximum est signalé par CHERRY (46) : 16 jours.

Nous ne saurions négliger le diagnostic différentiel de ces exanthèmes : certes, celui des maladies éruptives de l'enfant se pose quelquefois ; mais aussi, celui de multiples viroses dont les manifestations cutanées sont bien difficiles à différencier cliniquement de celles que nous venons de voir : nous pensons en particulier aux Coxsackie A₁₆, B₁ et B₃, aux ECHO 2, 4, 6, 9, 14 et 16 (89, 204, 145, 243, 169, 170, 82, 76, 46). Et, en définitive, si des éruptions sont constatées chez l'enfant, si leur cause virologique est soupçonnée, ce ne sera, encore une fois, que le laboratoire qui pourra en faire la preuve.

Il nous paraît bien difficile de rapprocher le cas de Corinne d'une manifestation de Coxsackie Ag antérieure à la méningite : l'absence de fièvre pendant toute la durée de son éruption, la localisation d'abord abdominale basse de celle-ci sont en désaccord avec les observations de nos prédécesseurs. L'ingestion du détergent, enfin, ajoute encore à l'incertitude de l'étiologie de cet exanthème. Seule plaide en la faveur d'une cause virale la fugacité de cette symptomatologie. Et malgré l'apparence de concordance avec les résultats

virologiques ultérieurement faits, il nous semble peu raisonnable de prétendre présenter un nouveau type d'exanthème dû au Coxsackie A₉ en nous appuyant sur un seul cas douteux.

Un second symptôme remarquable est présenté par Michèle : il s'agit de douleurs abdominales contemporaines de la céphalée et de la fièvre, sans aucun signe physique à l'examen de l'abdomen.

Ces douleurs abdominales sont souvent signalées lors des méningites virales comme nous l'avons indiqué au chapitre I.

Mais leur incidence semble faible en ce qui concerne le Coxsackie A₉ : NAKAO (206) n'en note qu'un cas sur 15 observations, HUGUES (130) fait état de leur présence dans sa série de 19 exemples mais ne précise pas la proportion des sujets touchés. Ce sont là les seuls auteurs faisant clairement allusion à des douleurs abdominales à notre connaissance. Toutefois, il faut sans doute rapprocher ces douleurs avec les myalgies et courbatures de type grippal que signalent BEYTOUT (23) et BERNOT (22).

BEYTOUT constate d'ailleurs que " tous les intermédiaires sont possibles entre la myalgie pure et la méningite aseptique ". Et SURJUS (266) semble confirmer cette opinion relevant d'autre part la grande similitude qui existe entre le Coxsackie A₉ et les Coxsackie du groupe B.

Or, s'il est vrai que cette symptomatologie ne saurait encore certifier au clinicien qu'il a affaire à une coxsackievirose, il n'en reste pas moins qu'elle est un élément précieux pour le virologiste qui oriente naturellement ses recherches vers les Entérovirus.

Si nos deux cas n'ont présenté chacun qu'un signe clinique particulier, nos lectures nous ont appris que la symptomatologie d'accompagnement des méningites à Coxsackie A₉ pouvait être nulle ou bien des plus surprenantes.

Nous ne ferons que signaler des signes aussi répandus que conjonctivite (130), énanthème (43, 206, 169) ou adénopathies fugaces (245, 43, 22, 50) qui sont à notre avis trop banaux et trop peu inquiétants pour les cliniciens qui sont intéressés par une méningite.

En ce qui concerne les troubles neurologiques, nous avons noté la relative fréquence des parésies à type de " faiblesse musculaire " (245, 43, 206, 169) accompagnant des

méningites cliniquement évidentes ou biologiquement prouvées. Des atteintes nerveuses par le Cocksackie Ag ont d'ailleurs été signalées : HAMMON (117), LENNETTE (161) et MAGGOFIN (180) rapportent des cas où ce virus a induit des paralysies de type poliomyélitique, MARZETTI (185) et BEYTOUT (23) font état d'atteintes réversibles de nerfs crâniens, ce dernier auteur et CHANG (43) notent également la possibilité d'une symptomatologie encéphalitique.

Les atteintes hépatiques sont plus rares : seul, CHANG (21) les associe avec une méningite seulement biologique et virologique. Toutefois, MARIE (181) a observé une rectocolite ulcéro-hémorragique mortelle du nouveau-né dont l'autopsie révéla des lésions de type hépatite virale : toutes les recherches étiologiques furent vaines à l'exception de la découverte d'un Cocksackie Ag dans les tissus digestifs et dans le foie de l'enfant. Bien que la localisation de la maladie soit différente, nous croyons utile de rapprocher ce cas de l'observation de LERNER (169) qui porte sur une pneumopathie mortelle : ici encore les investigations étiologiques furent négatives à l'exception de l'isolement du Cocksackie Ag dans le poumon et le sérum du sujet. Les lésions pulmonaires étaient de type " viral ". LERNER a d'ailleurs insisté sur la fréquence des signes respiratoires au cours de l'épidémie de Cocksackievirose Ag qu'il observe et qui sont également apparus chez le seul sujet méningitique de sa série.

Quant aux manifestations urinaires, elles sont également signalées par CHANG (43) dans le même cas qui présentait des signes hépatiques ; le diagnostic de pyélite virale fut retenu en même temps que celui de méningite à Cocksackie Ag virologiquement prouvée.

L'éventualité d'une participation pancréatique au cours des méningites à Cocksackie Ag est soulevée par NAKAO (206) qui note 23 % d'élévation de l'amylasurie parmi ses malades. Il est vrai que cette élévation est toute théorique, ne dépassant jamais les 100 unités Wolghemuth exigées généralement pour avoir une signification pathologique. Nous retrouvons ici le cas de Corinne et Michèle dont les taux étaient de 64 U.W. Nous ne suivrons pas cet auteur dans son hypothèse, les chiffres qu'il avance n'étant pas significatifs.

Enfin, et bien qu'aucun cas de méningite concomitante n'ait été signalée, nous voulons citer ici le tropisme cardiaque du Coxsackie Ag qui a été montré par HOSIER (126) et CHRISTODOULOPOULOU (48).

L'étude clinique d'une méningite à virus Coxsackie Ag peut donc ne rien montrer de particulier, ou bien révéler l'existence de signes assez étonnants. La diversité de ces derniers, leur absence de spécificité et même la fausse orientation étiologique qu'ils peuvent donner prouvent que le clinicien n'est pas en mesure de rapporter l'ensemble à une étiologie précise ; tout au plus, et comme nous l'avons dit au chapitre I, sera-t-il parfois autorisé à penser que " c'est un virus ".

II - DISCUSSION DES RESULTATS DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE ROUTINE.

La réponse des cytologistes et des biochimistes après l'examen du liquide céphalo-rachidien est naturellement l'élément essentiel de cette discussion.

L'intensité de la pléiocytose rachidienne a été modérée chez Corinne et Michèle et s'accorde bien avec les chiffres statistiques d'une méningite virale.

Quant aux cytorachies notées dans la littérature consacrée aux Coxsackie Ag, elles sont du même ordre pour SASLAW (245), CHANG (43), CLAUDON (50), et LERNER (169 et 170), tandis que NAKAO (206) et BERNOT (22) présentent des hypercytoses rachidiennes supérieures à 500, 1000 et même 2000 éléments par mm³. Nous retrouvons donc l'éventail des possibilités tel qu'il a été présenté au chapitre I et nous ne saurions ici non plus découvrir une originalité.

Quant au type des cellules, il a évolué suivant le schéma habituel de la formule mixte vers la formule lymphocytaire dans nos deux observations -(nous avons déjà discuté cette évolution avec la présentation de nos cas dans la première partie de ce chapitre) et les descriptions de cette transformation lymphocytaire sont retrouvées partout dans la littérature où les auteurs ont jugé utile de les relever (BERNOT , CLAUDON).

Rien de particulier ne peut être noté non plus au sujet de l'albuminorachie : SASLAW (245), CHANG (43),

BERNOT (22) et CLAUDON (50) qui sont les seuls à en avoir donné les valeurs notent tous des chiffres modérés compris entre 0,20 et 0,60 g/l. Il en est de même de la glycorachie et de la chlorurorachie.

Enfin, l'hémogramme clôt la liste des examens biologiques de routine. On se souvient qu'une hyperleucocytose a été montrée chez Corinne au second jour de sa méningite. Cette hyperleucocytose a été également notée (245, 43, 206, 22, 50) au cours des méningites à Cocksackie Ag, ce qui tend encore à les intégrer dans le groupe homogène des méningites virales.

Les autres examens complémentaires que nous voulons maintenant étudier sont le fond d'oeil, l'électro-encéphalogramme et l'étude des fonctions hépatiques et rénales.

- Le fond d'oeil n'a montré aucune altération pupillaire ni chez nos malades, ni chez ceux des autres auteurs.

- L'E. C. G. est normal dans la grande majorité des observations où il a été pratiqué. Ce n'est que dans le cas curieux de CHANG (43), où des signes encéphalitiques, des atteintes hépatiques et rénales ont été observées en même temps qu'une méningite biologique, que cet examen a montré des altérations diffuses non spécifiques d'irritation cérébrale ; l'évolution en a été très simple et en 24 heures tout est rentré dans l'ordre.

- Les examens urinaires pratiqués chez ce même patient de CHANG révélèrent une oligurie transitoire avec albuminurie, leucocyturie modérée et quelques hématies. Le tout se normalisa en quelques jours.

- Les examens hépatiques enfin, toujours chez ce malade de CHANG, donnent : floculation 3 + SGOT : plus de 1600 U Bodansky, SGPT : 1180 U. Bodansky.

En une semaine, la normalisation fut atteinte.

La discussion biologique peut donc se superposer à celle de la clinique : alors que les signes habituels sont retrouvés dans les deux cas, les signes cliniques d'accompagnement remarquables sont confirmés par les résultats biologiques qu'ils induisent. Bien entendu, nous sommes conscients que ces observations ne se rapportent qu'à un seul cas isolé. Cependant, comme nous l'avons montré, le Cocksackie Ag a un pouvoir pathogène étendu qui englobe toutes ces manifestations à l'exclusion des rénales ; et pour ces dernières, nous ne

pouvons affirmer la responsabilité du virus sur la foi d'un seul exemple.

III - DISCUSSION DE L'EVOLUTION ET DU PRONOSTIC.

Dans les deux cas que nous avons étudiés, l'évolution a été simple, courte et bénigne. Il en est de même dans les observations présentées par les autres auteurs pour lesquels la normalisation définitive a lieu " en quelques jours " ; cette appréciation comprend le cas curieux de CHANG (43), aussi bien que ceux de LERNER (169) qui présentent des symptômes respiratoires et ceux qui n'ont rien de particulier. NAKAO (206) qui a remarqué comme les autres que la défervescence en lysis est le signal de la disparition des signes méningés, prend la fièvre comme critère de durée d'évolution : 12 de ses sujets furent apyrétiques et rétablis en quatre jours, et seulement trois montrèrent une symptomatologie entre 7 et 9 jours ; il n'y a pas eu d'évolution au-delà. Une seule observation d'évolution en deux temps avec rechute au cinquième jour est présentée par HUGUES (130) : ce dernier juge ce fait assez curieux et note une courbe de température biphasique qui semble le caractère le plus remarquable bien que les signes méningés cliniques soient réapparus avec le second pic thermique. Cette évolution fébrile en deux temps est également notée par BEYTOUT (23) pour lequel elle serait assez caractéristique du Coxsackie A₉ ; il est vrai que HUGUES, qui a eu l'occasion d'étudier une épidémie de méningites à Coxsackie B, n'y avait jamais observé une telle évolution.

Quant à la normalisation du LCR, elle n'est presque jamais étudiée par nos auteurs, ce qui suppose qu'elle se fait suivant le schéma habituel des méningites virales tel que nous l'avons présenté au chapitre I et établi pour Corinne et Michèle. C'est encore NAKAO (206) qui nous donne des chiffres qui pourront éventuellement être comparés : la pléiocytose rachidienne a disparu une fois en moins d'une semaine, une fois en 4 semaines, sept fois en 2 semaines et six fois en moins de 3 semaines. Le retour à la normale de la cytorachie dans nos deux cas se faisant entre une et deux semaines, ces résultats sont en rapport avec ceux de NAKAO et ne s'écartent d'ailleurs pas des délais observés avec les autres méningoviroses.

Le pronostic, enfin, est excellent pour nos deux petites malades qui sont revues un mois et quatre mois après leur sortie du Service. Tous les travaux que nous avons consultés font état de guérisons sans séquelle de ces méningites à Cocksackie Ag ; et certaines publications ayant été faites un à deux ans après les observations cliniques, aucune rechute, aucune séquelle ne sont signalées.

IV - DISCUSSION VIROLOGIQUE.

A - MATERIEL ET METHODES.

Nous ne saurions rapporter ici toutes les techniques qui ont été employées pour isoler un ou plusieurs Cocksackie Ag.

Elles sont d'ailleurs toutes voisines, respectant le principe des témoins et du remplacement du milieu d'entretien par un milieu de survie pour les cultures en tubes (245, 43, 211, 169, 170, 106, 124). Tous les auteurs emploient des cellules de rein de singe, ce qui est bien compréhensible puisque la plupart des découvertes furent faites lors des recherches d'Entérovirus.

Quelques chercheurs (130, 169, 170) ont également employé l'isolement sur souriceaux, le plus souvent pour déterminer le sous-groupe d'un virus d'abord mis en évidence sur culture de cellules de rein de singe. Le type du singe est rarement précisé, et, de toute façon, nous n'avons aucune appréciation de comparaison qui puisse venir confirmer la meilleure croissance du Cocksackie Ag que nous avons obtenu sur cellules rénales de cynocephalus babuin.

Tous les auteurs qui ont tenté un isolement lors de méningites lymphocytaires pratiquent les trois prélèvements que nous avons faits nous-mêmes : LCR, gorge et selles. Les LCR sont ensemencés tels quels tandis que les échantillons de gorge et de selles subissent des traitements similaires aux nôtres. Comme le nombre de virus isolés est relativement faible, puisque les souches sont d'origines très différentes, issues d'épidémies ou de cas sporadiques éloignés dans l'espace et dans le temps, il nous paraît impossible d'établir des comparaisons valables entre les différents traitements subis par les échantillons.

Quant aux recherches d'identification du virus, elles ont été faites par séroneutralisation, tous les auteurs employant un immunsérum du commerce ou qui leur a été envoyé par des laboratoires spécialisés dans l'étude des Cocksackie de valeur indiscutable tels ceux de DALLDORF, de MELNICK ou de VON MAGNUS.

Enfin, la réaction de neutralisation est également pratiquée pour la recherche des anticorps neutralisants. Sa technique est maintenant bien codifiée et nous ne signalerons que la diversité des doses d'antigène qu'y font rentrer les différents laboratoires ; cette question nous semble de peu d'importance puisque seule la comparaison des réponses de deux sérums, à la même dose d'antigène, est intéressante.

Plus dignes d'intérêt sont les précautions prises par certains chercheurs pour l'identification des souches isolées et des anticorps décelés (130, 211) : ils vérifient que l'immunsérum spécifique anti-coxsackie Ag neutralise de la même façon la souche qu'ils ont isolée et une souche prototype de référence ; et ils effectuent deux réactions de neutralisation : l'une contre l'antigène préparé à partir de la souche du malade, l'autre contre un antigène préparé à partir de la souche prototype, les deux antigènes ayant le même titre. Si nous n'avons pas pris cette dernière précaution, l'identité de nos cinq souches isolées ne fait pas de doute pour nous : nous les avons nommées Cocksackie Ag et la caution des laboratoires de l'Institut Pasteur de Paris et de Monsieur le Professeur E. de LAVERGNE qui confirment nos résultats nous semble suffisante. Aussi nous estimons que nos réactions de neutralisation réalisées avec une souche confirmée à trois reprises comme étant un Cocksackie Ag sont parfaitement valables.

B - RESULTATS.

1 - De l'isolement.

L'isolement, l'identification d'un Cocksackie Ag sont les éléments les plus déterminants pour étiqueter l'étiologie d'une méningite. Encore existe-t-il une hiérarchie des valeurs en ce qui concerne le prélèvement dont la souche est isolée : dans le cas d'une méningite lymphocytaire, la découverte du virus dans le LCR est significative de la responsabilité du virus et l'on a affaire à une méningo-Cocksackievirose Ag indubitable ; c'est le cas de Michèle. Mais lorsque les isoléments sont seulement positifs à partir des prélèvements de

gorge ou de selles, l'étiologie de la méningite doit être discutée avec la plus grande rigueur : le virus peut en effet être simple commensal ou même, indépendamment de la méningite, être l'agent d'une infection entérique ou O. R. L. qui laissera des anticorps que l'on attribuera à tort à la méningite. Le cas de Corinne comprend cette incertitude.

L'isolement du Coxsackie Ag dans le LCR n'est plus exceptionnel ; mais si ce critère est exigé pour affirmer l'existence des méningites dues à ce virus, le nombre des cas certains cités dans la littérature est encore extrêmement faible par rapport aux méningoviroses à Coxsackie B, à virus ECHO, à virus ourlien et mêmes poliomyélitiques : HABEL (114) en présente 5 cas cas indubitables, SASLAW (245) 3 cas, JOHNSSON (138), 4 cas, CHANG (43) 4 cas, GODTEFREDSEN (106) 2 cas, SABIN (243) 1 cas, MELNICK (66) 2 cas, COOPER (57) 2 cas, HUGUES (130) 9 cas, HINUMA (124) qui effectue l'étude virologique des observations de NAKAO (206) 1 cas, LERNER (169) 1 cas, NOVACK (211) 4 cas, PAROTT (220) 1 cas et LEPOW (167) 5 cas.

Ces 46 méningites à Coxsackie Ag certaines, que nous avons trouvées dans la littérature, sont peu de choses à côté, par exemple, des milliers d'ECHO-méningoviroses qui ont été signalées dans le même temps. Cette différence tient sans doute à des considérations épidémiologiques ; mais aussi à la précocité des cultures du LCR sur laquelle insiste encore NAKAO (206), et bien entendu, sur la volonté des cliniciens de savoir quel virus est en cause en dehors de toute épidémie.

Bien différents et bien plus nombreux sont les exemples de méningites lymphocytaires où, comme pour Corinne, le Coxsackie Ag fut isolé de la gorge et/ou des selles. On peut dire que tous les auteurs que nous avons cités, et de très nombreux autres, ont réussi de tels isoléments. Nous avons déjà discuté les aléas que comporte l'affirmation de la responsabilité du Coxsackie Ag dans ces conditions. Toutefois et jusqu'à ce qu'un progrès nouveau nous apporte une certitude, nous sommes bien obligés, avec l'orientation que nous donnent ces isoléments, de considérer la sérologie comme un appoint indispensable à l'établissement d'une responsabilité-probable- du Coxsackie Ag.

2 - De la sérologie.

Il paraît intéressant de comparer la positivité de la réaction de neutralisation avec celle des isolements. Les sérums de nos deux sujets ont répondu de façon identique contre un antigène malgré l'absence d'une démonstration du virus dans le LCR de Corinne. HUGUES (130), sur 16 méningites à Cocksackie Ag note 9 sujets avec un LCR positif ; parmi eux, seulement deux présentent une élévation significative du titre des anticorps neutralisants, tandis que 4 autres malades, où seulement les selles et la gorge contenaient le virus ont également une augmentation de ce titre. Deux méningitiques sur 4 de LERNER (169) ont une réaction de neutralisation positive dont un seul avec le Cocksackie Ag découvert dans le LCR. Les quatre cas de CHANG (43) avec LCR positif ont une élévation significative des anticorps, il en est de même pour les deux malades de GOTDFREDSSEN (106).

Il semble donc que le lieu de découverte du virus n'influence absolument pas les résultats de la sérologie. C'est également la conclusion de HINUMA (124) qui trouve une réaction positive aussi bien chez son sujet avec Cocksackie Ag dans le LCR que chez ceux où aucun virus ne put être mis en évidence.

Pour expliquer la négativité de la sérologie dans les cas où, un Cocksackie Ag étant isolé du LCR, une infection par ce virus ne fait pas de doute, HUGUES (130) suppose que les anticorps neutralisants n'augmentent que très lentement dans certains cas (en particulier après une poliomyélite). Il s'appuie sur un cas curieux où un Cocksackie Ag et un poliovirus de type I sont isolés à la fois dans le LCR et dans les selles du même malade. La sérologie ne montre qu'une élévation des anticorps antipoliomyélitiques de type I. Et, l'infection par le Cocksackie Ag ne faisant pas de doute si l'on exclut la possibilité de contamination des deux prélèvements; il faut admettre que l'existence ou l'apparition des anticorps antipoliomyélitiques de type I inhibe la formation des anticorps anticocksackie Ag. Mais si l'on suit cette hypothèse, on ne peut expliquer comment Michèle a pu élaborer autant d'anticorps que Corinne, alors qu'elle possède un taux antipoliomyélitique de type III élevé. Il faudrait alors admettre que cette propriété inhibitrice est seulement réservée au poliovirus de type I : plus vraisemblable nous semble l'explication de l'intervalle très long qui a précédé le prélèvement

de nos sérums tardifs (4 mois) : les anticorps anti-Coxsackie Ag de Michèle auraient donc eu la faculté de s'élever. Mais alors, comment expliquer le taux identique que l'on retrouve chez Corinne après le même délai, tandis que cette dernière ne possède pas d'anticorps antipoliomyélitiques ?

Il peut s'agir d'une coïncidence, certes, et d'autant plus que les deux fillettes n'ont pas le même potentiel immunologique.

TERRAILLON (268) étudie également le problème de la séropositivité au cours d'infections entérovirales comprenant des méningites à Coxsackie Ag. Il admet, comme nous avons été forcés de la faire, que l'isolement du virus chez un méningitique signifie que ce virus est en cause à condition que soit confirmée cette infection par la sérologie. Il compare ses sujets répartis en deux groupes : séropositifs et séronégatifs. Ses conclusions portent essentiellement sur l'âge des malades : les plus jeunes sont plus aptes à élaborer des anticorps ; c'est exactement ce que confirme NOVACK (211).

Ces considérations aussi statistiques qu'épidémiologiques ne sauraient résoudre notre problème puisque, s'il est vrai que les enfants présentent souvent une élévation des anticorps, il en est qui ne s'immunisent pas après une infection prouvée par l'isolement. Par ailleurs, des adultes méningitiques répondent sérologiquement, témoin cette femme de 32 ans présentée par CHANG (43). Chaque cas pris isolement peut donc poser des problèmes encore insolubles.

La séronégativité avec isolement positif n'est d'ailleurs pas la seule question posée : HINUMA (124) présente un cas où il y a augmentation simultanée des anticorps anti-coxsackie Ag et B₅ chez le même malade. L'isolement étant négatif pour l'un et l'autre virus, il n'est pas possible de désigner le vrai responsable de la méningite, à moins d'admettre la mixité de l'infection.

Nous avons tenté d'établir des corrélations immuno-cliniques puisque les corrélations virocliniques, nous l'avons vu, ne sont pas possibles. Là encore, nous avons dû abandonner : aucune symptomatologie ne permettant de préjuger d'une séropositivité, qu'il y ait ou non des signes d'accompagnement. Ce n'est pas l'avis de TERRAILLON (268) qui estime que les sujets présentant des signes cliniques en rapport avec ce que l'on sait du pouvoir pathogène des entérovirus représentent le plus fort pourcentage des séropositifs. Mais cette hypothèse ne peut s'appliquer aux méningites à Coxsackie Ag :

en effet, si le pouvoir méningotrope de ce virus est indubitable, nous avons donné des exemples de méningites qui lui sont dues et qui n'ont pas montré de réponse sérologique.

V - DISCUSSION EPIDEMIOLOGIQUE.

Notre premier soin sera de différencier l'épidémiologie des Coxsackie Ag de celle des méningites dont ils sont responsables.

En effet, si l'on peut parler depuis NAKAO (206) HUGUES (130), LERNER (169) et NOVACK (211) de véritables petites épidémies dues à ce virus, seuls les deux premiers auteurs présentent un nombre de méningites à Coxsackie Ag suffisamment important pour que l'on puisse parler véritablement d'épidémies (15 et 17 observations). Tous les autres cas que nous avons cités sont isolés ou colligés pour les besoins d'une publication.

En outre, si le pouvoir de diffusion du Coxsackie Ag a été démontré au cours d'épidémies à symptomatologies diverses (169, 170), et notamment par NOVACK (211) qui prouve une séroconversion dans 88 % de la population infantile de la région atteinte, son pouvoir méningotrope semble ne pas être exacerbé par cette extension dans l'espace : les cas de méningites à Coxsackie Ag y sont à peine supérieurs en nombre qu'ailleurs : NOVACK ne trouve que 4 méningites certainement dues au virus, tandis que, par exemple, BERNOT (22), OLLIER (216) ou CLAUDON (50) en ont trouvé chacun deux cas isolés en dehors de toute épidémie de Coxsackievirose Ag.

La découverte de ces méningites à Coxsackie Ag est d'ailleurs souvent fortuite en cas d'enquêtes de grande envergure. C'est ainsi qu'on associe fréquemment quelques cas avec des méningites à ECHO 9 (107, 243, 272, 106). A notre avis, il ne faut voir là que des coïncidences provoquées : on sait en effet que l'ECHO 9 est un grand pourvoyeur de méningites et il est tout naturel que quelques cas sporadiques dus au Coxsackie Ag soient retrouvés au sein de ces épidémies grâce aux moyens mis en oeuvre.

Toutefois, les rapports du Coxsackie Ag avec les autres Entérovirus et, en particulier avec les poliovirus ont donné lieu à des discussions .

NOVACK (211) estime qu'il y a compétition entre eux dans l'intestin des porteurs et que l'incidence des poliovirus diminuant grâce à la vaccination, le Coxsackie Ag peut se multiplier et diffuser. Quant à HUGUES (130), il constate à l'encontre de cette hypothèse que, lors de son étude, la coexistence des virus poliomyélitiques et Coxsackie A (de tous types, y compris le Ag) n'avait jamais été aussi forte. Il faudrait donc plutôt imaginer que la virulence (et pourquoi pas le méningotropisme) du Coxsackie Ag peut se développer tout à coup sous l'influence de facteurs qu'il reste à éclaircir.

Le désaccord entre les auteurs au sujet de faits épidémiologiques est encore évident lorsqu'il s'agit de l'influence de l'habitat, de l'hygiène, et des saisons :

BEYTOUT (23) estime que le Coxsackie Ag est endémique, isolé tout au long de l'année, tandis que LERNER (169), NOVACK (211), HINUMA (124) et HUGUES (130) font remarquer que leurs isolements sont faits à la période la plus sèche et la plus chaude de l'année, rejoignant ainsi l'opinion que nous avons citée au sujet des méningites virales en général. Il n'en reste pas moins que, par exemple, les cas de BERNOT ont été observés en hiver et au printemps et que, vu le petit nombre d'exemples dont nous disposons, nous préférons ne pas trancher devant tant d'oppositions.

Il en est de même au sujet des critères socio-économiques qui opposent diamétralement HUGUES (130) et NOVACK (211) : le premier estime que les quartiers populeux à hygiène précaire sont les meilleurs foyers pour la survenue de méningites à Coxsackie Ag ; et le second prétend que ce virus peut atteindre toutes les couches sociales.

Heureusement, l'accord unanime se refait lorsqu'on revient à d'autres considérations épidémiologiques des ménin-goviroses : l'incidence maximale est notée pour les enfants mâles âgés de 4 à 8 ans (169, 211, 130, 206), ce qui n'a aucune originalité par rapport aux autres méningites virales. Quant à la promiscuité, elle intervient également, puisque HUGUES (130), NAKAO (206) et HINUMA (124) peuvent présenter des cas de contamination de voisinage, en particulier de fra-trie.

CONCLUSIONS.

Le syndrome " méningite lymphocytaire aiguë abac-térienne bénigne " est une entité bien définie du triple point de vue clinique, biologique et évolutif. Sa dénomination en est une véritable définition.

De nos jours, le virus ourlien reste un facteur étiologique dominant ; mais la part de responsabilité des Entérovirus, en particulier des virus ECHO et des virus Coxsackie, apparaît de plus en plus importante.

Les virus Coxsackie du groupe A posent encore des problèmes d'isolement et d'identification difficilement résolus. L'extrême variabilité de leur pouvoir pathogène pour l'homme, et la fréquence des infections inapparentes, sont telles que même l'isolement d'un de ces virus dans la gorge ou dans les selles n'implique pas absolument sa responsabilité étiologique.

De nos deux observations de méningite aiguës abac-tériennes bénignes, l'une est indubitablement due au virus Coxsackie de type A₉ : celui-ci a été isolé du liquide céphalo-rachidien ; l'autre, prise isolément pourrait ne pas entraîner la conviction puisque le virus ne fut mis en évidence que dans les prélèvements de gorge et les selles. L'augmentation du titre des anticorps spécifiques au cours de la maladie est un argument supplémentaire pour accuser le Coxsackie A₉ d'être la cause de la méningite de ces deux enfants.

Cet appoint au diagnostic apporté par la sérologie manque trop souvent pour des causes immunologiques, liées aux capacités réactionnelles des malades, qui nous sont encore étrangères, et pour des raisons d'imperfection technique également ressenties pour l'étude des virus de Coxsackie du groupe A.

Une étude de la littérature met en évidence l'incontestable méningotropisme du virus Cocksackie A₉ ; elle montre aussi qu'à l'image des autres virus du groupe A, dont il fait partie, il possède un pouvoir pathogène étendu et divers ; ainsi donc il peut induire, parallèlement à un syndrome méningé parfaitement anonyme, une symptomatologie d'accompagnement originale et parfois surprenante.

Et ceci n'est qu'un argument supplémentaire pour que, devant toute méningite lymphocytaire déclarée " aseptique ", on demande systématiquement, et précocement, une étude virologique accompagnée de deux prélèvements sanguins destinés aux examens immunologiques. Ce n'est qu'à ce prix qu'on parviendra à connaître de façon précise l'épidémiologie et la nature des multiples virus responsables de ces méningites.

Vu, le Président de Thèse

Le Président

Vu, le 13 octobre 1971

R. CLUZEL

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu et Permis d'Imprimer

N° M 47/71

Le 30 Octobre 1971

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE.

- 1 - ADAMCZYK B. et coll. - Double infection à évolution mortelle par le virus Cocksackie A₂ et le virus grippal B chez une fille de 15 ans.
Z. Ges. innere Med. Dtsch. 1969, 24-24/p. 917-21.
- 2 - ADLER et coll. - Epidemiologic investigation of hand, foot and mouth disease : infection caused by Cocksackie virus type A₁₆ in Baltimore, June through september 1968.
Am. J. Dis. Child., 1970, 120-4/p. 309-13.
- 3 - ALBRECHT J. - Epidémie provoquée par le virus Cocksackie B₃ dans une garderie de New-York.
Zbl. Bakt. Parasit. Infekt. Krankh. Hyg. 1968, 207-2/p. 261-264.
- 4 - ANDERSON J. P. - Recurrent virus meningitis.
Brit. med. J., 1969, 4-5686/p. 786.
- 5 - ANDREONI G. et coll. - Infection respiratoire observée à Rome durant la période 1965-67. Investigation virologique et sérologique.
Rev. roumaine Inframicrobiol. 1969; 6-2/p. 89-93.
- 6 - ANDREWES C. - Classification of viruses of vertebrates.
Adv. Virus. Res. 1962, 16/p. 501.
- 7 - ARCHETTI J. et coll. -
Policlinico (sez. prat.) 1957, 64/p. 224-234.
- 8 - ARMSTRONG C. et LILLIE R. D. - Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St Louis encephalitis epidemic.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 1934, 49/p. 1019-27.
- 9 - ARMSTRONG D. et coll. - Méningite due au virus de la chorioméningite lymphocytaire endémique dans une colonie de hamsters.
J. A. M. A. 1969, 209/p. 265-66.

- 10 - ASHKENAZI A. et coll. - An outbreak of an epidemic due to ECHO 9 in a kibutz.
J. Med. Ass. Israel 1964, 67/p. 289.
- 11 - BARRON A.L. et coll. -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 94/p. 393.
- 12 - BAUTERS F. et coll. - Les méningites leucémiques. A propos d'une statistique de 33 cas.
Sem. Hôp. Paris 1970, 46, N° 40/p. 2516-23.
- 13 - BEAUVAIS P. et coll. - Epidémie due au virus ECHO 30 : étude clinique et biologique.
Ann. Pédiatr. 1970, 12/p. 915-21.
- 14 - BECKER F. et coll. - Relations entre une épidémie de méningite virale et les phénomènes météorologiques de l'été 1967.
Monatsschr. Kinderheilk Dtsche-1969, 117-7/p. 500.
- 15 - BEHBEHANI A.M. et coll. - Factors influencing susceptibility of mice to coxsackievirus infection.
J. Inf. Dis. Child. 1962, 110/p. 47.
- 16 - BELAISCH G. et coll. - Etude de 226 cas de méningites lymphocytaires aiguës bénignes.
Sem. Hôp. Paris 1971, 47/p. 105-12.
- 17 - BELL E. J. - An outbreak of meningitis due to ECHO virus type 4 in Scotland.
Lancet 1964, 33/p. 534.
- 18 - BELL E. et coll. - Further studies of Enterovirus infections in cardiac disease and pleurodynia.
Scand. J. Inf. Dis. 1970, 2/p. 1-6.
- 19 - BERGAMINI F. et coll. - Manifestations exanthémiques dans les infections à Coxsackie et à ECHO.
G. Mal. Infett. Parassit. Ital. 1970, 22-1/p. 103-4
- 20 - BERGSTROM K et coll. - Myocardite aiguë non rhumatismale. Observations suivies.
Scand. J. Infect. Dis. Swed. 1970, 2-1/p. 7-16.
- 21 - BERNHEIM H. et coll. - La rubéole.
Rev. Prat. 1969, 17/p. 1803-1812.
- 22 - BERNOT J.L. - Etude de 83 cas de méningites à liquide clair.
Thèse Méd. Toulouse, 1969.

- 23 - BEYTOUT D. - Les virus Cocksackie au Viet-Nam en 1962.
Bull. Soc. Path. exotique 1964, 57/p. 250-7.
- 24 - BIBERI et coll. - Paralysie faciale au cours de la vaccination par le poliovirus vivant en Roumanie.
Rev. Roum. Inframicrobiol. 1969, 6-3/p. 145-152.
- 25 - BINDER H. - De l'étiologie de la méningite dite abac-térienne.
Munch Und Wschr. 1956, 98/p. 1560.
- 26 - BOERNER F. et LUKENS M. - Method for determi-ning optimum dose and sensitivity of antigens used Was-serman test.
Am. J. Clin. Path. 1937, 7/p. 33.
- 27 - BONENTI G. - Névrauxite par virus Cocksackie A, avec exanthème maculopopuleux.. Description d'un cas.
Minerva Pediatrica Ital. 1968, 20-11/p. 611-12.
- 28 - BONET-MAURY P. -
Ann. Inst. Pasteur 1942, 88/p. 491.
- 29 - BONNARD et PACCAUD - Méningites lymphocytaires bé-nignes.
Rev. Med. Suisse Rom. 1961, 6/p. 460.
- 30 - BORN W. - Syndrome aphteux à Cocksackie A.
Hautartz. Dtsch. 1968, 19-6/p. 276-77.
- 31 - BOUCHUT E. - De l'état nerveux aigu et chronique.
Imp. Baillières, Paris, 1860, 1 vol.
- 32 - BOUR H. - Devant une méningite à liquide clair, com-ment éliminer la tuberculose.
Rev. Prat. 21 juin 1956, Tome 6, N° 18/p. 1949-55.
- 33 - BRICOUT F. et coll. - Le rôle des entérovirus en pa-thologie infantile.
Rev. de Méd. 1963, 9/p 457.
- 34 - BRICOUT F. et coll. - Elévation du taux des anticorps inhibant l'hémagglutination du virus de la rougeole au cours de méningites aseptiques aiguës.
Ann. Inst. Pasteur 1970, 118-2/p. 235.
- 35 - BRINGUIER J. P. - Recherches immunologiques sur les Cocksackie virus A.
Thèse Pharmacie Lyon, 1969, N° 49.

- 36 - BRUNEL D. - Un cas de méningite lymphocytaire rubéoleuse génitale de type foetal.
La Méd. Infantile, 1970, 5/p. 431.
- 37 - BURRY J.N. et coll. - Hand, foot and mouth disease in South Australie.
Med. J. Aust. 1968, 2-14/p. 587-89.
- 38 - CAMAIN R. et coll. - Contribution à l'étude du virus Cocksackie. Evolutions des lésions chez le souriceau.
Ann. Inst. Pasteur 1959, 96-3/p. 376.
- 39 - CAREY D.E. et coll. - Isolement d'un Cocksackie virus type A₄ du sérum d'un enfant avec une atteinte rapidement fatale marquée par de sévères manifestations du SNC.
Indian J. Med. Res. 1969, 57/p. 765-66.
- 40 - CASTEL Y. et coll. - Etude clinique des méningites infantiles aiguës bénignes à liquide clair. A propos de 80 observations.
Ouest Médical 1970, 9/p. 987.
- 41 - CATEIGNE et MAURIN J. - Isolement et études des virus dans l'oeuf embryonné et en culture cellulaire.
Tourelle ed. St Mandé, 1965.
- 42 - CAWSON R.A. et coll. - Epidémie de maladies de type fièvre aphteuse dans un hôpital dentaire.
Oral Surg. Oral. Med. -Oral Path., 1969, 27-4/p. 451-59.
- 43 - CHANG T.W. et coll. - Infection du système nerveux par les Cocksackie virus type 9.
Bull. Tufts. New Engla Med. Cent. 1960, 6/p. 181-93.
- 44 - CHAPTAL J. et coll. - Infections à Cocksackie virus chez l'enfant.
Arch. Franç. Pediatr. 1964, 21/p. 629-33.
- 45 - CHATELAIN N. - Diagnostic étiologique des méningites lymphocytaires. Intérêt de la chlorurorachie.
Thèse Med. Clermont-Fd., 1962.
- 46 - CHERRY J.D. et coll. - Infections à Cocksackie A₉ avec exanthème. Références particulières à l'urticaire.
Pediatrics 1963, 31/p. 819-23.
- 47 - CHRISTIAENS L. et coll. - A propos de 15 cas de méningites lymphocytaires.
Lille Médical 1957, 2-4/p. 255-58.

- 48 - CHRISTODOULOPOULOU G. et coll. - Myocardite due au Cocksackie virus type Ag. Etude clinique et expérimentale.
Arch. Ges. Virusforsch. 1968, 23/p. 71-78.
- 49 - CHUMAKOV M. P. et coll. - New methods of detection and identification of poliomyelitis virus.
Probl. Virol. 1956, 1/p. 16.
- 50 - CLAUDON L. - Méningites lymphocytaires d'origine virale.
Thèse Méd. Nancy, 1969, N° 38.
- 51 - CLUZEL R. - Le diagnostic immunoviral des infections à virus.
Clermont Méd. 1961, N° 45/p. 169-83.
- 52 - COMMITTEE on ENTEROVIRUSES. Classification of human Enteroviruses.
Virology, 1962, 16/p. 501
- 53 - COMMITTEE ON THE ECHO VIRUSES.
Science, 1955, 122/p. 1187.
- 54 - Congrès sur les primates.
Lyon, Décembre 1967
- 55 - CONNOLLY J. H. et coll. - ECHO 6 outbreak in North Ireland (Méningite-épidémie).
Ulster Med. J. 1970, 39-1/p. 43-47.
- 56 - CONTRERAS G. et MELNICK J. L. -
J. Immunol. 1953, 70/p. 484.
- 57 - COOPER M. R. et coll. - Isolation of enteric viruses during the poliomyelitis season in Ontario, 1956-59.
Canad. Med. Ass. J. 1961, 84/p. 200-205.
- 58 - COUVREUR J. - Les infections à virus Cocksackie.
Arch. Virus-forsch, 1963, 13/p. 104-127.
- 59 - Cocksackie virus infections of childhood. Viral infections of infancy and childhood. Symposium N° 10 Section of microbiology.
The N. Y. Acad. of Med. 1 vol. Rose éd. 1960.
- 60 - DALLDORF G. et SICKLES G. M. - An unidentified, filterable agent isolated from the feces of children with paralysis.
Science, 1948, 108/p. 61.

- 61 - DALLDORF G. - The coxsackie virus group.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1953, 56/p. 583.
- 62 - DALLDORF G. - The Cocksackie viruses.
IVème Conf. Intern. sur la poliomyélite. Genève, juillet 1957.
- 63 - DALLDORF G. - Neuropathogenicity of group A Cocksackie viruses.
J. Exp. Med. 1957, 106/p. 69.
- 64 - DALLDORF et MELNICK - Cocksackie viruses.
Un volume, 1965, Horsfall éd.,.
- 65 - DALMAIS J. - Etude chimique des méningites aiguës, bénignes à liquide clair en apparence primitives.
Thèse Méd. Lyon 1955.
- 66 - DAVIS C.D. et MELNICK J.L. - Poliomyelitis and aseptic meningitis : a two year field and laboratory study in Connecticut.
J. Lab. and Clin. Med. 1958, 51/p. 97-117.
- 67 - DEBRE R., BRISSAUD H.E. et coll. - "Réactions méningées discrètes " des formes initiales de la méningite tuberculeuse.
Sem. des Hôp. Ann. Ped. 1950, 174/p. 337-75.
- 68 - DEBRE R. et coll. - Clinique virologique.
Flammarion ed. 1970, 1 vol.
- 69 - DE FEBRIBUS (Avicenne) - De febribus opus sane aureum non magis utile, quam rei medicae profitentibus necessarium.
Venetiis, apud Gratosum Perchacinum, 1576.
- 70 - DE GODOY F.C.V. et coll. - Méningite aseptique due au virus ourlien ; isolement de l'agent à partir du LCR, et étude sérologique.
Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 1969, 11-1/p. 7-10.
- 71 - DELPY J. - Préparation d'un antigène purifié (Protamine ether) pour la sérologie des affections du groupe Cocksackie.
Ann. Inst. Pasteur 1953, 84/p. 780.
- 72 - DIEBEL R. et coll. - Séro-différenciation et souches de poliovirus de type 3 isolés en 1960-65 chez des sujets malades et bien portants vaccinés.
Am. J. Epidemiol. 1968, 87-2/p. 396-410.

- 73 - DJONLAGIC H. - Perikarditis infolge Cocksackie virus A Infektion.
Med. Klin. Dtschr. 1970, 65-47/p. 2074.
- 74 - DORSCHÉ G. - Etiologie des méningites et méningoencéphalites aseptiques.
Thèse Med. Lyon 1961, N° 108.
- 75 - DROUET V. -
Ann. Inst. Pasteur 1955, 89/p. 666.
- 76 - DUBIN L. et coll. - Epidemiology of aseptic meningitis and related non specific disease in Connecticut 1957 : virological and clinical studies.
Yale J. Biol. and Med. 1958, 30/p. 429-41.
- 77 - DUFF M. F. - Hand, foot and mouth syndroms in humans : Cocksackie A₁₀ infections in New-Zeland.
Brit. J. Med. 1968, N° 5606/p. 661-64.
- 78 - DUKE-ELDER S. - System of ophtalmology.
Kimpton-London, 1965, vol. 8/p. 374.
- 79 - DUREUX et coll. - Aspects actuels des méningites virales ou présumées telles (à propos de 303 observations).
Ann. Med. de Nancy, Déc. 1970, N° 9/p. 731-93.
- 80 - EDGE W. E. R. - Acute aseptic meningitis : a review.
South Afr. Méd. Journ. 1959, 33/p. 687-700;
- 81 - EHRLICH P. - Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leucocyten.
Z. Klin. Med. 1879-80, 1/p. 553-560.
- 82 - ENDERS J. F. - Observations on certain viruses causing exanthematous diseases in man.
Am. J. of Med. Sc. 1956, 231/p. 622-37.
- 83 - ENJALBERT Mme L et coll. - Etude de quelques dossiers virologiques complets. Leur intérêt dans le diagnostic des méningites à liquide clair.
Sem. Hôp. Paris 1970, 46, N° 40/p. 2516-23.
- 84 - ESCHERICH T. - Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung.
Stuttgart. F. Enke - 1886.
- 85 - EVEILLARD Y. - Les méningites aiguës bénignes à liquide clair (A propos de 60 observations).
Thèse Méd. Paris 1957.

- 86 - FAULKNER R.S. et coll. - Two new candidate enterovirus serotypes isolated from CSF.
Am. J. Epidemiol., 1969, 89-1/p. 110-115
- 87 - FEDERICI E.E. et coll.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1963, 112/p. 672.
- 88 - FEE W.E. et coll. - The long term prognosis of aseptic meningitis in childhood.
Develop. Med. Child. Neurol. 1970, 12-3/p. 321-29.
- 89 - FLEURETTE-SOHIER et CHARDONNET - Les exanthèmes dus à des virus chez l'enfant.
Rev. Hyg. Med. Soc. 1962, 10/p. 365-90.
- 90 - FRIEDLANDER C. - Ueber die Schizomyceten bei der acuten pibrösen Pneumonie.
Virchows Arch. Path. Anat. 1882, 87/p. 319-24.
- 91 - FREUND J. et coll. - Antibody formation and sensitization with the aid of adjuvants.
J. Immunol. 1948, 60/p. 383.
- 92 - GALULA D.G. - Les manifestations neurologiques centrales de la maladie de Bouillaud.
Thèse de Paris 1960, N° 19.
- 93 - GAMBLE D.R. et coll. - The routine typing of Cocksackie viruses by complement fixation.
Month. Bull. Minist. Hlth. (London), 1963, 22/p. 6.
- 94 - GAUDIN O.G. et coll. - Etude virologique et épidémiologique sur les méningites à virus ECHO 30 en France.
Rev. Hyg. Med. Soc. Fr. 1970; 18-5/p. 511-18.
- 95 - GAUDIN O.G. et coll. - Réponse immunitaire de trois espèces animales (cobayes, hamsters, souris) à différents Cocksackievirus A.
Ann. Inst. Pasteur 1971, 120/p. 220-42.
- 96 - GAUDIN G. et SOHIER R. - La culture des cellules amniotiques humaines. Etude critique des facteurs susceptibles d'influencer la réussite des primo-cultures.
Path. Biol., 1961, 9/p. 2075.
- 97 - GAUTIER A. - Les méningo-encéphalites lymphocytaires chez l'enfant.
Expansion Scientifique Française. Ed. Paris 1954/p. 26-32.

- 98 - GAY F. P. et LUCAS W. P. - Anterior poliomyelitis. Methods of diagnosis from spinal fluid and blood in monkeys and in human beings.
Arch. Intern. Med. 1910, 6/p. 330-8.
- 99 - GEAR J. et coll. - Medical and public health importance of Coxsackie viruses.
South Afr. M. J. 1956, 30/p. 806.
- 100 - GERBEAUX J., COUVREUR J. - Une épidémie de gastro-entérite associée à un virus Coxsackie A.
Journ. Paris de Pédiatr. 1967, Paris, Flammarion ed.
1 vol. 1967/p. 287-302.
- 101 - GESSARD C. - Sur les colorations bleue et verte des linges à pansements.
C. R. Acad. Sc. Paris, 1882, 94/p. 536-38.
- 102 - GIFFORD R. et DALLDORF G. - The morbid anatomy of experimental Coxsackie virus infection.
Am. J. Path. 1951, 27/p. 1047.
- 103 - GIOANNINI P. - Parotidite épidémique. Aspects cliniques actuels.
G. Mal. Infett. Parassit. Ital. 1969, 25-5/p. 349-54, 356-62, 364-68, 370-78.
- 104 - GIRAUD - Les méningites lymphocytaires.
E. M. C. Pédiatrie. Mise à jour 1964.
- 105 - GIRIER L. et coll. - Les formes ménincho-encéphalitiques de la MNI.
Bordeaux Méd. 1968, 1-12/p. 2283-86.
- 106 - GODTFREDSSEN A. - Souches de virus Coxsackie Ag et d'ECHO virus type 9 isolés du LCR.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1959, 46/p. 217-22.
- 107 - GRAVELLE C. R. et coll. - Observation on infections with enteroviruses in Missouri, 1956.
Missouri Méd. 1959, 56/p. 641-44.
- 108 - GRENIER B. - Les méningites virales de l'enfant. Épidémiologie. Diagnostic clinique et biologique.
Sem. Hôp. Paris 1966, 42/p. 2825.
- 109 - GRIST et Coll. - Enteroviral etiology of the paralytic poliomyelitis syndrom. Studies before and after vaccination.
Arch. Environ. Hlth. 1970, 21-3/p. 382-87.

- 110 - GRIST N. R. et coll. - Coxsackieviruses and the heart.
Am. Heart J. 1969, 77-3/p. 295-300.
- 111 - GRIST N. R. - Type A7 Coxsackie virus infection in Scotland.
J. Hyg. London 1962, 60/p. 323-32.
- 112 - GRODMUS E. I. et coll. -
Canad. J. Microbiol. 1961, 7/p. 175.
- 113 - GRODMUS E. I. et coll. -
Canad. J. Microbiol. 1962, 8/p. 105.
- 114 - HABEL K. et coll. - Isolation of enteric viruses from cases of aseptic meningitis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1957, 67/p. 223-29.
- 115 - HALL C. E. et coll. - The Seattle virus watch and illness experience of virus watch families during a communitywide epidemic of ECHO 30 aseptic meningitis.
Am. J. Publ. Hlth. 1970, 60-8/p. 1456-65.
- 116 - HAMADA Y. et coll. - Infection à ECHO 9. Epidemiologie et clinique de méningites aseptiques.
Shikoku Acta Med. 1969, 25-1/p. 82-92.
- 117 - HAMMON J. K. et coll. - Une étude sur certaines infections poliomyélitiques et non poliomyélitiques. Associations cliniques et sérologiques.
J. A. M. A. 1958, 167/p. 727-35.
- 118 - HANNOUN C. - Rapport au Conseil de l'Hygiène Publique de France sur les problèmes que posent sur le plan de la santé publique les méningites virales.
1969 - Communication personnelle à OLLIER (216).
- 119 - HARTMAN D. et coll. - L'occurrence épidémique des ECHO-virus type 6 et 30 à Berlin-Ouest à la fin de l'été 1967.
Zbl. Bakt. Labt. Orig. 1968, 207-1/p. 141-44.
- 120 - HAYNES R. E. et coll. - Méningite encéphalitique à virus ECHO 9 chez des nourrissons et des enfants.
J. Am. Med. Ass. 1969, 208-9/p. 1657-60.
- 121 - HENIGST W. et coll. - Virus ECHO 33 en Allemagne du Sud. Recherche épidémiologique après isolement du virus du liquide C. R.
Zbl. Bakt. Parasit. Infekt. Krankh. Hyg. Dtsch. 1968, 206-2/p. 133-39.

- 122 - HEUBNER J.O.L. - Beobachtungen und Versuche Über den Meningokokkus intracellularis (Weichselbaum Jaeger). Jb. Kinderheilk ; 1896, 43/p. 1-12.
- 123 - HEURTEMATTE J. et coll. - Epidémie de méningite lymphocytaire dans la région d'Avignon. Marseille Méd. Fr. 1970, 107-9/p. 667-69.
- 124 - HINUMA Y. et coll. - Une épidémie de méningites aseptiques associée à des virus Cocksackie B₅ et A₉ au Japon du Nord en 1961. Etudes virologiques et sérologiques. J. Hyg. (Camb.) 1964, 62/p. 159-70.
- 125 - HORWITZ M.S. et coll. - Lymphocytose infectieuse aiguë Etude étiologique et épidémiologique d'une épidémie. New Engl. J. Med. 1968, 279-8/p. 399-404.
- 126 - HOSIER D.M. et coll. - Serious Cocksackie infections in infants and children. J. Dis. Child. 1958, 96/p. 251-67.
- 127 - HSIUNG G.D. - Ann. N.Y. Acad. Sc. 1962, 101/p. 413.
- 128 - HSIUNG G.D. et coll. - J. Immunol. 1957, 78/p. 137.
- 129 - HUEBNER R.J. et coll. - Herpangina. Etiological studies. J.A.M.A. 1951, 145/p. 628.
- 130 - HUGUES J. et coll. - Méningite aseptique à Hong-Kong. Brit. Med. J 1963, 1/p. 469.
- 131 - ICNESCO N. et coll. - Considerations sur l'étiologie de la paralysie faciale. Stud. Cerc. Inframicrobiol. Rôman, 1968, 19-4/p. 273-80.
- 132 - ISHII K. et coll. - Etude épidémiologique et virologique de la méningite à virus ECHO 4 au Japon en 1964. Jap. J. Med. Sci. Biol. 1968, 21-1/p. 11-26 .
- 133 - IVANOVSKI D.A. - Ueber die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. Bull. Acad. Imp. Sci. St Petersburg. 1892, 3/p. 67-70.
- 134 - JAVOROVSKAJA V.E. et coll. - Essai d'utilisation de l'immunofluorescence indirecte pour déterminer l'état de porteur du virus Cocksackie A₁₃. Vopr. Virusol. SSSR, 1969, 14-5/p. 615-18.

- 135 - JEZEK P. et coll. - Complications neurologiques de la MNI.
Ceskol. Neurol. 1969, 32-4/p. 203-6.
- 136 - JOHNSON C.D. et GOODPASTURE E.M. - An investigation on the etiology of mumps.
J. Exp. Med. 1934, 59/p. 1-19.
- 137 - JOHNSON K.M. et coll. - Hemagglutination by Coxsackie viruses.
Virology, 1961, 13/p. 373.
- 138 - JOHNSON R.T. et coll. - Epidemic central nervous system disease of mixed enterovirus etiology.
I - Clinical and epidemiologic description.
II - Analysis of laboratory investigations.
Am. J. Hyg. 1960, 71/p. 321-41.
- 139 - JONCAS J.H. et coll. - Eruption associée avec une infection à Coxsackievirus type 9.
Canad. Med. Ass. J. 1966, 95/p. 372-73.
- 140 - KALTER S.S. -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 111/p. 337.
- 141 - KALTER S. et coll. - Study of specimens submitted for poliomyelitis diagnosis CDC.
Poliomyelitis surveillance report N° 138, 1958.
- 142 - KAMITSURA P.S. et coll. - Preparation and standardization of Coxsackievirus reference antisera.
Am. J. Epidemiol. 1965, 81/p. 283.
- 143 - KAPLAN et coll. - Méningites et désordres fébriles à ECHO 30 : étude épidémiologique d'une épidémie dans une communauté eskimo.
Am. J. Epid. 1970, 92-4/p. 257-65.
- 144 - KIBRICK S. - Current status of Coxsackie and ECHO viruses in human diseases.
Progr. Med. Virol. 1964, 6/p. 27-70.
- 145 - KILBOURNE E.D. et coll. - Coxsackie viruses and "virus-like" diseases.
Am. J. Med. 1956, 21/p. 175-83.
- 146 - KIPFER et BONNENFANT - Les méningites lymphocytaires.
Coll. Méd. Chir. Flammarion. Mise à jour 1964.

- 147 - KIRN A. et coll. - Etude d'une épidémie de méningite lymphocytaire due au virus ECHO 30.
Sem. Hôp. Path. Biol. 1969, 17-15-16-17-18/p. 701-704.
- 148 - KIRN A. et coll. - Rôle du virus ECHO 30 dans l'étiologie des méningites épidémiques en Alsace.
Strasbourg Méd. 1969, 20/p. 201-202.
- 149 - KISSEL P. et coll. - Les maladies à virus lymphotropes. Leurs manifestations nerveuses.
Paris, Doin ed. 1952, 28/p. 387.
- 150 - KLEINMAN H. et coll. - Aseptic meningitis and paralysis disease due to newly recognize Enterovirus.
J.A.M.A. 1964, 187/p. 90.
- 151 - KLJACHKO N.S. et coll. - Données sur l'étude des méningites aseptiques dues aux Enterovirus à Leningrad en 1966.
Vopr. Virusol. SSSR-1969, 14-4/p. 457-63.
- 152 - KOTLJAROVA Kh. S. et coll. - Critères établissant le rôle étiologique des entérovirus dans des cas de méningite aseptique.
Vopr. Virusol. SSSR, 1968, 13-3/p. 322-26.
- 153 - LABRUNE B. et coll. - Méningites à virus ECHO 30 chez l'enfant.
La Presse Méd., 1971, 2/p. 45.
- 154 - LANDSTEINER et POPPER.
Z. Immunforsch 1909, 2/p. 377.
- 155 - LARSON V.M. - Préparation of fluorescein-labelled Coxsackie A₁₄ antibodies from immun mouse ascitic fluid.
Virology, 1962, 18/p. 497.
- 156 - LAVERGNE E. de - A propos de quelques cas de méningite lymphocytaire à virus Coxsackie B₅ survenue dans une collectivité.
Ann. Med. Nancy, 1963, 2/p. 1096-1103.
- 157 - LÊ-DINH BINH - A propos d'une épidémie à Coxsackie B₂ survenue à Saïgon en 1962.
Thèse Méd. Saïgon, 1963, N° 33-373.
- 158 - LEHMAN-GRUBE F. et coll. - Pathogenicity for suckling mice of Coxsackie viruses adapted to human amnion cells.
J. Exp. Med. 1961, 113/p. 811.

- 159 - ILENAHAN M. et coll. - Propagation of group A Coxsackie virus in primary human amnion cells.
I - Cytopathogenic changes produced by 5 more serotypes.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 1961, 107/p. 544.
- 160 - LENG-LEVY et coll. - 2 cas de fièvre Q à forme méningée dans le Sud-Ouest.
Journ. de Méd. de Bordeaux, Juin 1958, N° 6/p. 591-96.
- 161 - LENNETTE E. H. et coll. - Viral disease of the central nervous system.
J.A.M.A. 1959, 171/p. 1456-64.
- 162 - LENZI G. et coll. - Observations sur les complications méningo-encéphalitiques et hépatiques au cours de l'épidémie de grippe de 1969-70.
Bull. Scient. Med. Ital. 1970, 46-1/p. 5-16.
- 163 - LEPINE P. - Technique de laboratoire en virologie humaine.
Masson ed. Paris, 1964/p. 496.
- 164 - LEPINE P. -
Sem. Hôp. Paris, 1939, 69/p. 3533-38.
- 165 - LEPINE P. et coll. -
Ann. Inst. Pasteur 1952, 82/v. 648.
- 166 - LEPINE P. et coll. - Le diagnostic sérologique des virus Coxsackie du groupe A.
Ann. Inst. Pasteur 1962, 103/p. 475.
- 167 - LEPOW M. L. et coll. - A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four year period 1955-58.
I - Observations concerning etiology and epidemiology.
New England J. Med. 1962, 266/p. 1181-87.
- 168 - LERNER A. M. et coll. -
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1963, 112/p. 672.
- 169 - LERNER A. M. et coll. - Infections dues au Coxsackie-virus type A9 à Boston en 1959. Avec une référence spéciale à l'exanthème et la pneumonie.
New Engl. J. Med. 1960, 263/p. 1265-72.
- 170 - LERNER A. M. et coll. - Recherches de laboratoires sur les infections à Coxsackievirus A9.
New Engl. Med. J. 1960, 263/p. 1302-4.

- 171 - LEVITT L. P. et coll. - Atteinte ourlienne du système nerveux central. Revue de 64 cas.
Neurology 1970, 20-8/p. 829-34.
- 172 - LHERMITTE F. - Les complications neurologiques des ictères infectieux.
Sem. Hôp. Paris, 1949, 25/p. 3372.
- 173 - LOEFFLER F. A. J. et FROSCH - Summarischer Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Commission zur Erforschung der Maul und Klauenseuche.
Dtsch. Med. Wschr. 1897, 23/p. 617, 1898, 24/p. 80-100.
- 174 - KISSEL P., HARTEMANN P. - Les méningites à virus.
Revue du Prat. 1971, 216-56/p. 1957.
- 175 - KOCH R. - Die Aetiologie der Tuberculose.
Berl. Klin. Wschr. 1882, 19/p. 221-30.
- 176 - LIEBSCHER S. et coll. - Observations virologiques et cliniques des infections à ECHO types 6, 30 et 33 à Dresde et dans les environs.
Zarztl. Forbild (Zena) 1968, 62-20/p. 1122-27.
- 177 - LIEBSCHER S. - Enterovirus dans l'eau des piscines.
Z. Ges. Hyg. Grenzgel. Dtsch. 1970, 16-3/p. 198-200.
- 178 - LITRE E. - Hippocrate. Oeuvres complètes. Traduction complète avec le texte en regard.
J.D. Baillières, Paris, 1839, 1861.
- 179 - MAGEE W. E. - Individual variability in antibody response of human volunteers to infection of the upper respiratory tract by Coxsackie A₂₁ virus.
Progr. Med. Virol. 1964, 6/p. 27-70.
- 180 - MAGOFFIN S. et col. - Association of Coxsackievirus with illness resembling mild paralytic poliomyelitis.
Pediatrics 1961, 28/p. 602-13.
- 181 - MARIE J. et coll. - Entérocologie ulcéro-hémorragique du nouveau-né avec la présence de Coxsackie virus type A₉ dans l'intestin.
Ann. Pediatr. Paris 1964, 11/p. 275-82.
- 182 - MARQUEZY et coll. - Les réactions encéphalo-méningées curables au cours de la tuberculose initiale chez l'enfant.
Ann. Ped. Suppl. de la Sem. Hôp. de Paris 1954, 23-1/p. 1733-45.

- 183 - MARQUEZY R. et coll. - Les manifestations encéphalo-méningées de la grippe chez l'enfant.
Sem. Hôp. 1953, N° 3/p. 119-27.
- 184 - MARY A.S. et coll. - Epidémie d'infections au virus ECHO 6.
Postgrad. Med. J.G.B. 1970, 46-535/p. 265-71.
- 185 - MARZETTI G. et coll. - Paralysie unilatérale de la IIIème paire crânienne due au Coxsackie virus type Ag.
Minerva Pediatrica, 1968, 20/p. 943-47.
- 186 - MATSUO S. et coll. - Epidemic of aseptic meningitis induced by ECHO 9 in Nagasaki area in 1967.
Trop. Med. (Nagasaki) 1969, 11-1/p. 11-15.
- 187 - MAURIN J. et coll. - Isolement et identification de virus humains à des fins diagnostiques : résultats portant sur les années 1961 à 1967.
Ann. Inst. Pasteur 1969, 117-3/p. 434-49.
- 188 - MELEKIAN B. et coll. - Réflexions sur les méningites lymphocytaires aiguës bénignes de l'enfant (enseignement tiré d'une statistique de 44 cas).
Entretiens de Bichat Med. Fr. 1969/p. 571-74.
- 189 - MELNICK J.L. - Enteroviruses.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1962, 101/p. 331.
- 190 - MELNICK J.L. - Isolation of enteric viruses in CSF.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 67/p. 363.
- 191 - MELNICK J.L. et coll. - Isolation of a Coxsackie virus during a summer outbreak of acute minor illness.
Pub. Hlth. Rep. 1953, 68/p. 1178.
- 192 - MENUT G. - A propos de cinq cas d'affections neurologiques graves chez l'enfant dont un syndrome de Guillain-Barré. Mise en évidence du virus Coxsackie.
Arch. Fr. Ped. 1952, 9-9/p. 978-83.
- 193 - MENZIN A.W. - Current concepts on viral meningitis.
Ann. Pediatr. 1961, 196/p. 130.
- 194 - MEYER H.M. et coll. - Central nervous system syndroms of "viral" etiology.
J.A.M.A. 1960, 29-2/p. 334-347.
- 195 - MILLER D.G. - An epidemic of aseptic meningitis primarily among infants caused by ECHO virus.
Pediatrics 1968, 41/p. 77.

- 196 - MIYAO M. et coll. - Découvertes cliniques et de laboratoire dans une épidémie de méningite à ECHO 9 dans la région de Tokushina-Japon.
Tokushina, Jap. Exp. Med. 1969, 16-2/p. 21-25.
- 197 - MODAI J. et coll. - Méningites aiguës à virus Coxsackie : aspects cliniques et virologiques.
Sem. Hôp. N° 30-1970.
- 198 - MOFFET H. L. et coll. - Pharyngites non streptococciques.
J. Pediatr. U.S.A., 1968, 73-1/p. 51-60.
- 199 - MOLLARET P. - Considérations sur les méningites d'origine virale.
Bul. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris 1964, 115-15/p. 1321.
- 200 - MONNET P. - Diagnostic des méningites lymphocytaires aiguës bénignes.
Gaz. Méd. 1957, 64/p. 1347.
- 201 - MOSKHOWITZ A. - An outbreak among children of aseptic meningitis caused by ECHO type 9.A clinical and virological study.
Acta Paediatr. Scandinav. 1968, 57/p. 395.
- 202 - MOSHKOWITZ A. et coll. - Les virus ECHO des types 4 et 9 dans une épidémie de méningites aseptiques à Jérusalem.
Scand. J. Inf. Dis. Swed., 1970, 2-2/p. 87-93.
- 203 - MOVITT E. R. et coll. -
New Engl. J. Med. 1958, 258/p. 100.
- 204 - MOZZICONACCI - Erythème infectieux et toxiques chez l'enfant.
Rev. du Prat. 1960, 17/p. 1877.
- 205 - NAIR E. et coll. - Enterovirus cytopathiques dans la région de Dehli. Cas de maladies fébriles avec atteinte neurologique.
Indian J. Med. Res. 1969, 57-2/p. 272-76.
- 206 - NAKAO T. ET coll. - Etudes cliniques et épidémiologiques sur une épidémie de méningites aseptiques causées par les Coxsackie B₅ et A₉ à Aomori en 1961.
Tokohu J. Exp. Med. 1964, 83/p. 94-102.
- 207 - NATEGH R., GAUDIN O. G. et SOHIER R. - Sensibilité comparée des cultures primaires de rein de singe des

- cellules diploïdes humaines (W 1-38) et d'une lignée continue d'amnios humain (AM 57) pour l'isolement des Entérovirus non poliomyélitiques.
Ann. Inst. Pasteur 1969, 116/p. 121-29.
- 208 - NECHES W. et PLATES M. - Cerebrospinal fluid LDH in 287 children including 53 cases of meningitis of bacterial and non bacterial etiology.
Pediatrics 1968, 41/p. 1097.
- 209 - NIZNIKOWSKA et coll. - Cardiovascular changes due to Cocksackie virus. (Pologne)
Wiad. Lek. 1970, 23-8/p. 641-44.
- 210 - NOGEN A.G. - Enterovirus meningitis in very young infants.
Pediatrics 1967, 40/p. 617.
- 211 - NOVACK A. - Une épidémie étendue à Cocksackie Ag.
J.A.M.A. 1967, 202/p. 862-866.
- 212 - OGSTON Sir Alexander - Report upon micro-organisms in surgical diseases.
Brit. Med. J., 1881, 1/p. 369-75.
- 213 - OKER-BLOM N. et coll. - Purification of Cocksackie virus by Montmorillonite.
Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 1952, 93/p. 340.
- 214 - OKUHARA et coll. - Virological examination of Enterovirus infections in Hokkaido during the summer of 1966.
Rep. Hokkaido Inst. Pub. Hlth. 1970, 20/p. 49-53.
- 215 - OKUHARA et coll. - Virological and serological examinations on cases diagnosed as encephalitis.
Rep. Hokkaido Inst. Publ. Hlth. 1970, 20/p. 43-48.
- 216 - OLLIER G. et coll. - Deux épidémies de méningites lymphocytaires en Loire Atlantique. Etude clinique et virologique.
Sem. Hôp. Paris 1971, 47/p. 105-12.
- 217 - OL'SHANSKAJA T.S. et coll. - Méningo-encéphalites au cours de la rougeole chez les enfants.
Pediatrija SSSR 1969, 48-6/p. 67-8.
- 218 - PANTHIER R., BEYTOUT D. et coll. - Epidémiologie du virus West-Nile. Etude d'un foyer en Camargue. Les maladies humaines.
Ann. Inst. Pasteur 1968, 115/p. 435-45.

- 219 - PAROTT R.H. et coll. - The clinical importance of group A Coxsackie viruses.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 67/p. 250.
- 220 - PAROTT R.H. et coll. - Hospital as factor in accessing occurrence of Coxsackie viruses in various illness group. I - Children from out-patient department and various hospital Wards.
Pediatrics, 1955, 15/p. 255-62.
- 221 - PARROT J. - L'organisme microscopique trouvé par M. Pasteur dans la maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage.
Bull. Acad. Med. Paris 1881, 10/p. 379.
- 222 - PASTEUR L. - Septicémie puerpérale.
Bull. Acad. Med. Paris 1879, 8/p. 505-508.
- 223 - PATTYN S.R. et coll. - Etude des virus entériques dans la population congolaise infantile d'Elisabethville de 1957 à 1959.
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1960, 40/p. 389.
- 224 - PEARAY L. et coll. - Distribution des anticorps d'ECHO virus dans le serum, le nasopharynx, le rectum et le LCR après une infection naturelle avec l'ECHO-virus type 6.
Infection and Immunity 1970, 46-535/p. 265-71.
- 225 - PERELMANN R. - Les méningites lymphocytaires aiguës bénignes chez l'enfant.
Conc. Med. 1960, 43/p. 5231.
- 226 - PINTRE M. et coll. -
Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. Vol. 2/p. 161-66.
- 227 - PLAGER H. et coll. - Les infections à virus ECHO 30: épidémie dans l'état de New-York.
N. Y. state J. Med. 1970, 70-3/p. 391-93.
- 228 - QUINCKE H.I. - Die lumbalpunktion des Hydrocephalus.
Berl. Klin. Wschr. 1891, 28/p. 929-68.
- 229 - RADL H. - Importance de la méningite ourlienne.
Dtsche Med Wschr. 1969, 94,-32 /p. 1599-1603.
- 230 - RANTAKALLIO P. et coll. - Coxsackie B5 outbreak in a newborn nursery with 17 cases of serous meningitis.
Scand. J. Infect. Dis. 1970, 2/p. 17-23.

- 231 - RAY C.G. et coll. - Enterovirus associated with the hemolytic uremic syndrome.
Pediatrics, 1970, 46-3/p. 378.
- 232 - REED L.J. et MUENCH H. - Simple method of estimating fifty percent endpoints.
Am. J. Hyg. 1938, 27/p. 493-97.
- 233 - REGNARD J. et coll. - Epidémie due au virus ECHO 30 étude virologique et épidémiologique.
Ann. Pediatr. 1970, 17/p. 922-29.
- 234 - REINHOLD L. et coll. - Epidémie de méningite à entérovirus pendant l'été 1967 à Halle.
Kinderärztl-Praxis-Dtsch. 1969, 37-12/p. 561-67.
- 235 - RILLIET F. et BARTHEZ A. C. - Traité pratique et clinique des maladies des enfants.
G. Baillières Paris, 1843, 3 vol.
- 236 - ROBINSON L.K. -
Canad. Med. A.J. 1958, 79/p. 615.
- 237 - ROCH M. - Une méningite lymphocytaire secondaire à une insolation.
Pres. Med. 1936, 28/p. 577.
- 238 - ROCCHI G. et coll. - Méningite parotiditique sans parotidite. Deux cas avec isolement du virus du LCR.
Helv. Paediatr. Acta 1968, 23 -6/p. 280-82.
- 239 - ROCCHI G. et coll. - Recherches virologiques chez des malades présentant des manifestations cliniques diverses dues aux virus Coxsackie B₂ et B₃.
Boll. Ist. Sieroterap. Milan, 1968, 47-9-10/p. 462-66.
- 240 - ROSCIOLI B. - Manifestations neurologiques du virus ourlien.
G. Mal. Infett. Parassit. Ital. 1970, 22-1/p. 90-95.
- 241 - ROTHENBERG R. et coll. - Méningite aseptique associée au virus ECHO 9 : une épidémie à Norfolk (Virginie).
South Med. J. -(U. S. A.) 1970, 107-9/p. 280-83.
- 242 - ROVETTO F. et coll. - Ataxie aiguë bénigne attribuable au Coxsackie A. Observations cliniques de 5 cas apparus simultanément durant l'été 1967.
Minerva Ped. Italia 1968, 20-43/p. 2227-39.
- 243 - SABIN A.B. et coll. - ECHO 9 virus disease, with notes on concurrent similar diseases associated with Coxsackie and other ECHO viruses.
J. Dis. Child. 1958, 96/p. 197-219.

- 244 - SACREZ R. et coll. - Infections à virus Cocksackie chez l'enfant. Etude clinique, épidémiologique et virologique d'une épidémie de méningites lymphocytaires bénignes. Arch. Fr. Pédiatrie, 1958, 15/p. 60.
- 245 - SASLAW S. et coll. - Aseptic meningitis syndrome : report of 11 cases. Arch. Int. Med. 1960, 105/p. 69-75.
- 246 - SCHMIDT et coll. - Antibody response of Rhesus (Macacca mulatta) monkeys experimentally infected with Cocksackieviruses of group B and group A type 9. I - Antibody response within the Cocksackie group. J. Immunol. 1965, 95/p. 54-69.
- 247 - SEDALLIAN P. et coll. - Les méningites aiguës bénigne à liquide clair. Revue du Prat., 1966, 6/p. 1937.
- 248 - SEIGNEURIN R. et coll. - Syndrome encéphalopathique aigu à virus APC. Pédiatrie Fr. 1968, 23-3/p. 549-54.
- 249 - SHINGI M. et coll. - Méningite épidémique à virus ECHO 9 à Kyushu durant l'été 67.
- 250 - SICKLES G. M. et DALLDORF G. - Serologic differences among strains of the Cocksackie group of viruses. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1949, 72/p. 30.
- 251 - SICKLES G. M. et coll. - Recently classified types of Cocksackie virus group A. Behaviour in tissue culture. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 1955, 90/p. 529-31.
- 252 - SIEGERT E. et coll. - Comportement de la phosphatase alcaline leucocytaire dans la méningite ourlienne. Pädiatr. U. Grenzgeb. Dtsch. 1969, 8-4/p. 263-68.
- 253 - SIMON-LAVOINE N., SAMAILLE N. et BUTTIAUX R. - Enquête sur la fréquence et la signification de l'isolement des bactéries entéropathogènes et des entérovirus au cours des gastro-entérites infantiles. Ann. Inst. Pasteur Lille, 1963, 14/p. 159-81.
- 254 - SLAWYK - Ein fall von Allgemeininfektion mit Influenza-bacillen. Z. Hyg. Infekt. Kr. 1899, 32/p. 443-48.

- 255 - SOBOLEVA V.D. et coll. - Recherche sur la flore virale du tractus intestinal chez des enfants atteints de rhumatisme.
Vopr. Virusol. SSSR-1969, 14-3/p. 361-65.
- 256 - SOHIER R., BUSSIÈRE J. - Méningo-encéphalites à virus observées en France.
Presse Méd. 1954, 61-62/p. 1248-51.
- 257 - SOHIER R. et coll. -
Rev. Immunol. 1963, 27-4 et 5/p. 197.
- 258 - SOHIER R. - Le diagnostic des méningites à liquide clair dues à des virus. Apports du clinicien et du biologiste.
Rev. Lyonnaise de Med. T.I. Mai 1957/p. 313-20.
- 259 - SOHIER R. et coll. - Diagnostic des maladies à virus.
Paris Flammarion, 1 vol./p. 579.
- 260 - STAUTZ-MUNCH B. et coll. - On the preparation of complement-fixing antigens for routine typing of Coxsackieviruses.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1960, 50/p. 55.
- 261 - STEIGMAN A.J. - Poliomyelitis properties of certain non polioviruses : enteroviruses : enterovirus and Heine Medin disease.
J. Mt. Sinar Hosp. 1958, 25/p. 391.
- 262 - STEIGMAN A.J. et coll.
J. Pediatr. 1962, 61/p. 331-36.
- 263 - STEIGMAN A.J. et coll. - Unusual properties of a virus isolated from the spinal cord of a child with fatal poliomyelitis.
Am. J. Dis. Child. 1953, 86/p. 509.
- 264 - STRUSSBERG S. et coll. - Méningites et encéphalites ourliennes : quelques caractéristiques de 199 cas chez l'enfant.
Clin. Pédiatr. USA 1969, 8-7/p. 373-74.
- 265 - SUDRE Y. et coll. - Intérêt du dosage de l'acide lactique du liquide céphalo-rachidien dans les méningites.
Bordeaux Med. 1969, 2-10/p. 1955-2242.
- 266 - SURJUS A. - Les maladies à virus Coxsackie en Alsace: étude générale, fréquence et gravité au cours des années 1956 à 1961.
Thèse Med. Strasbourg, 1962, N° 20.

- 267 - TENENBAUM J. - Les méningites à virus Coxsackie.
Etude clinique, épidémiologique et virologique.
Thèse Méd. Strasbourg, 1958, N° 14.
- 268 - TERRAILLON J. et coll. - Fréquence et modalités d'apparition des anticorps neutralisant un entérovirus non poliomyélitique isolé chez des malades (étude et essai d'interprétation de 76 cas).
Ann. Inst. Pasteur 1970, 119/p. 369-83.
- 269 - TORPHY et coll. - An epidemic of aseptic meningitis due to ECHO virus type 30 : epidemiologic features and clinical and laboratory findings.
Am. J. Publ. Hlth. 1970, 60-8/p. 1456-65.
- 270 - TOURNILHAC M. - Manifestations méningées des leptospiroses.
La rev. du Prat. 21 Juin 1956. /p. 1972-86.
- 271 - TRAVAROSS J. -
Am. Min. Biol. 1952, 2/p. 83.
- 272 - TYRELL D.A.J. et coll. - Studies of coxsackieviruses antigenically related to ECHO 9 virus and associated with an epidemic of aseptic meningitis with exanthem.
Brit. J. Exp. Path. 1958, 39/p. 178-91.
- 273 - VALKE J. - Une épidémie de méningite aseptique virale accompagnée d'exanthème.
Arch. Fr. Pédiatr. 1957, 15/p. 553.
- 274 - VAN LOON G.R. et coll. - Péricardite virale. Présentation de cinq cas.
Canad. Med. Ass. J. 1968, 99-4/p. 163-68.
- 275 - VERGER P. et coll. - Les formes graves d'adénoviroses chez l'enfant. A propos de quelques observations nouvelles.
Sem. Hôp. Ann. Pediatr. Fr. 1970; 46-1/p. 5-16.
- 276 - VERLINDE J.D. -
Nederl. Tijdschr. v. geneesk - 1958, 102/p. 1445-47.
- 277 - VIEUCHANGE J. et coll. - Réceptivité comparée de plusieurs lignées cellulaires, l'une d'origine humaine, les autres d'origine bovine à l'égard de divers virus.
A.I.P. 1969, 97-6/p. 863.
- 278 - VIEUSSEUX G. - Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps 1805.
J. Méd. Clin. Pharm. 1805; 11/p. 163-82.

- 279 - VON MAGNUS H. - Virological and serological criteria of epidemics of viral diseases.
Arch. Ges. Virusforsch. 1963, 13/p. 16-23.
- 280 - WALLGREN A. J. - Une nouvelle maladie infectieuse du système nerveux central .
Acta paediatr. (Stockolm) 1924, 4/p. 158-82.
- 281 - WEICHSELBAUM A. - Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebro-spinalis.
Fortschr. med. 1887, 5/p. 573-626.
- 282 - WENNER H. A. et coll. - Propagation of group A coxsackie viruses in tissue cultures.
II - Some interactions between virus and mammalian cells.
Yale J. Biol. Med. 1961-1962, 34/p. 421.
- 283 - WHYTT Robert - Observations on the dropsy in the brain.
J. Balfour, Edinburgh, 1768.
- 284 - WILLEMIN-CLOG L. - La chlorurorachie au cours de la méningite tuberculeuse et des méningites lymphocytaires.
Valeur diagnostique et pronostique.
Pédiatrie-Lyon 1962, 17/p. 636-47.
- 285 - WORMS A. M. - Contribution à l'étude des infections à virus ECHO.
Thèse Méd. Nancy, 1964.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION - HISTORIQUE.	1
PREMIER CHAPITRE- LES MENINGITES LYMPHOCYTAIRES TAIRES AIGUES BENIGNES D'ETIOLOGIE VIRALE CHEZ L'ENFANT	5
I - Discussion de la définition.	6
II - Etude clinique	7
A - Le début	7
B - La période d'état	7
- Le syndrome méningé infectieux	8
- Les signes accessoires	9
- Les manifestations d'accompagnement ou d'ap- d'appel	10
III - Etude biologique	11
A - Examen du LCR	11
B - 1 - Etude cytologique	12
2 - Etude biochimique	13
3 - Autres examens particuliers du LCR	13
B - Examen du sang	14
IV - Examens complémentaires divers	14
V - Evolution - formes cliniques évolutives	15
A - Evolution typique	15
B - Les formes frustes	15
C - Les formes prolongées	16
D - Les formes à rechutes	16
VI - Epidémiologie des méningites virales	16
A - Incidence suivant la répartition géographique.	16
B - Incidence suivant les années	17
C - Incidence suivant les critères saisonniers ... et climatiques	17
D - Incidence suivant l'âge	17
E - Incidence suivant le sexe	18
F - Incidence suivant l'habitat, des critères socio- économiques	18
G - Incidence suivant le virus en cause	18
VII - Pronostic	18
VIII - Traitement	19
XI - Diagnostic différentiel	19
A - Causes bactériologiques	19

B - Causes irritatives	20
C - Causes toxiques	21
D - Causes allergiques	21
E - Les méningites leucémiques	21
X - Etiologies virales des méningites lymphocytaires de l'enfant	21
A - Mise en évidence de la cause virale d'une méningite lymphocytaire	21
B - Les principales causes virales des méningites lymphocytaires de l'enfant	24

DEUXIEME CHAPITRE. NOTIONS GENERALES SUR LES VIRUS DE COXSACKIE DU GROUPE A

I - Présentation des virus Coxsackie du groupe A ...	32
1 - Les Entérovirus	32
2 - Les virus Coxsackie	34
II - Diagnostic virologique des virus Coxsackie A	35
A - Mise en évidence des virus sur souriceaux	35
1 - Mise en évidence des virus sur souriceaux..	35
2 - a) Traitement des prélèvements selon leur origine	35
b) Choix des animaux	36
c) Voies d'inoculation	36
d) Résultats	36
2 - Mise en évidence des virus Coxsackie A sur cultures de cellules	38
a) Les cultures de cellules primaires	38
α) les cultures de cellules rénales de singe	38
β) les cultures de cellules amniotiques humaines primaires	40
b) Les cultures de cellules en lignée continue	40
- les cultures de cellules Hela, Hep2 et KB	40
- d'autres lignées ont été essayées ..	40
B - Identification des virus isolés	41
1 - Préparation des immunosérums spécifiques ..	41
2 - Identification des souches mises en évidence sur le souriceau	42
3 - Identification des souches mises en évidence sur cultures de cellules	42
4 - Autres méthodes d'identification	43
a) la réaction de fixation du complément	43
b) la réaction de double immuno-diffusion en gel	43

c) réaction d'inhibition de l'héماغglutination	44
C - Mise en évidence d'anticorps anti-Coxsackie A dans les sérums humains	44
III - Pouvoir pathogène des virus Coxsackie A pour l'homme (sous forme de tableau)	44

TROISIEME CHAPITRE : LES MENINGITES AIGUES ABACTERIENNES BENIGNES DUES AU VIRUS COXSACKIE A₉ A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

49

PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DE NOS OBSERVATIONS	50
- Résumé de nos observations	50
I - Etude clinique	56
A - Le syndrome méningé fébrile	56
B - Les signes accessoires	56
C - Les signes d'accompagnement	59
D - Eléments de biologie clinique	61
1 - Le liquide céphalo-rachidien	61
a) cytologie	61
b) biochimie	62
2 - Examens du sang	63
a) l'hémogramme	63
b) amylasémie	63
E - Autres examens complémentaires	63
II - Evolution	64
III- Essai de considérations épidémiologiques	64

DEUXIEME PARTIE : ETUDE VIROLOGIQUE.

A - Matériel et méthodes	66
I - Isolement du virus	66
1) les milieux d'isolement	66
2) techniques des prélèvements et de l'inoculation aux cultures cellulaires	66
a) le LCR	67
b) le prélèvement de gorge.	67
c) les échantillons de selles	67
3) Mise en évidence du virus	68
II- Identification du virus	68
1) identification du groupe	68
2) Identification de la famille et du type de virus	69
III- Mise en évidence dans le sérum des malades d'anticorps neutralisant le virus isolé	69
1) préparation d'une suspension de virus de haut titre	69
2) titrage de l'antigène	70
3) contrôle de la validité de cette titration. .	72
4) réaction de neutralisation proprement dite	73

B - Résultats	74
I - Résultats de l'isolement	74
II - Résultats de l'identification	75
III - Résultats de la sérologie	76
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	78
I - Discussion de la clinique	78
II - Discussion des résultats des examens complémentaires de routine	83
III - Discussion de l'évolution et du pronostic	85
IV - Discussion virologique	86
A - Matériel et méthodes	86
B - Résultats	87
1 - de l'isolement	87
2 - de la sérologie	89
V - Discussion épidémiologique	91
CONCLUSIONS	93
BIBLIOGRAPHIE	I

